

Mauro Bologna Aldo Lepidi

CoViD-19

Virologia e patologia

— Ci chiediamo legittimamente: ma chi è questo *Coronavirus*? Perché riesce a fare tanto danno? Ci sono punti deboli su cui far leva per fermarlo? Cerchiamo di rispondere in breve a queste domande al meglio delle conoscenze che la scienza ci dà in questo momento. —



Bollati Boringhieri

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

Gli autori

Mauro Bologna, Medico Chirurgo, allievo di Renato Dulbecco per ricerche sugli anticorpi monoclonali negli anni 1978-80, è Professore Ordinario di Patologia generale all'Università dell'Aquila e presidente della Società Italiana di Psico-Neuro-Endocrino-Immunologia, SIPNEI, www.sipnei.it.

Aldo Lepidi, Professore emerito di Microbiologia generale, è stato professore nell'Università di Pisa e dell'Aquila, preside della Facoltà di Scienze e prorettore.

Mauro Bologna e Aldo Lepidi hanno pubblicato per Bollati Boringhieri il volume Pandemie. Virologia, patologia e prevenzione dell'influenza («Saggi» 2010), del quale è a breve prevista un'edizione aggiornata.

Mauro Bologna
Aldo Lepidi

CoViD-19

Virologia e patologia



Bollati Boringhieri



www.bollatiboringhieri.it



facebook.com/bollatiboringhierieditore

IL LIBRAIO
www.illibraio.it

© 2020 Bollati Boringhieri editore
Torino, corso Vittorio Emanuele II, 86
Gruppo editoriale Mauri Spagnol

Grafica di copertina: Bosio.Associati

ISBN 978-88-339-3577-5

Prima edizione digitale: maggio 2020
Quest'opera è protetta dalla Legge sul diritto d'autore.
È vietata ogni duplicazione, anche parziale, non autorizzata.

Indice

[Avvertenza](#)

[CoViD-19](#)

[1. La novella del virione](#)

[In principio furono acidi nucleici e proteine](#)

[Il mondo delle antiche cellule piccole e semplici \(si fa per dire\)](#)

[Due rivoluzioni fatte dai procarioti](#)

[Tre rivoluzioni fatte dagli eucarioti](#)

[2. I primi passi della pandemia CoViD-19](#)

[I Coronavirus o anche i Sarbecovirus](#)

[Il sequenziamento genico applicato ai Coronavirus](#)

[Il Coronavirus e i suoi fratelli](#)

[3. Il genoma di un virus pandemico](#)

[Chi è SARS-CoV-2](#)

[Il particolare genoma dei Coronavirus](#)

[Architettura di un genoma virale](#)

[4. Il ciclo vitale \(semi-vitale\) di un virus pandemico](#)

[Le proteine del virione](#)

[Che succede a una cellula infetta](#)

[Per saperne di più](#)

[5. CoViD-19: aspetti attuali di patogenesi, patologia e immunologia, di Mauro Bologna](#)

[«Wet Markets» e abitudini alimentari della Cina interna e del Sud-Est Asiatico](#)

[La malattia nuova](#)

[La diagnosi possibile](#)

Patologia e clinica della CoViD-19

Eziologia e contagio interpersonale

Portatori sani e superdiffusori

Prevenzione e profilassi anti-infettiva

Inquinamento atmosferico e gravità dell'infezione. Fumo e mortalità

Patogenesi della CoViD-19

Sintomi e segni della CoViD-19

Complicanze della CoViD-19 e terapia intensiva

Obesità e CoViD-19

Immunologia e difese infantili

Terapia della CoViD-19

I vaccini in corso di studio

Patente di immunità da CoViD-19

Aspetti psicologici della CoViD-19

Conclusione

Fonti bibliografiche e sitografiche

Seguici su ilLibraio

Avvertenza

Nel 2010 Bollati Boringhieri pubblicava nella collana «Saggi» il volume di Mauro Bologna e Aldo Lepidi *Pandemie. Virologia, patologia e prevenzione dell'influenza*, un'introduzione solida e dettagliata al tema delle epidemie di origine virale.

Nel 2010 era ancora fresco il ricordo della SARS del 2002-2003 ed era appena apparsa l'influenza suina AH1N1, entrambe analizzate nel libro. Solo successivamente avrebbero invece fatto la loro comparsa la MERS e – come sappiamo fin troppo bene – la pandemia CoViD-19, causata dal Coronavirus SARS-CoV-2.

Gli autori, in accordo con l'editore, hanno deciso pertanto di aggiornare il volume originale, che verrà presto proposto al pubblico nella collana «Saggi Tascabili Bollati Boringhieri» con il titolo *Pandemie. Virologia e prevenzione dall'antica Grecia a oggi*, corredato di un'ampia appendice di aggiornamento.

Il testo dell'aggiornamento, tuttavia, è risultato fruibile anche autonomamente e ci pare di urgente utilità nel contesto pandemico attuale. Autori ed editore hanno pertanto convenuto di proporlo immediatamente in lettura in formato e-book – quello che state leggendo – per fornire ai lettori uno strumento aggiornato, comprensibile e scientificamente solido per affrontare consapevolmente il complesso periodo che tutti noi stiamo vivendo.

CoViD-19

1. La novella del virione

Qualche migliaio di anni fa, l'uomo ha avviato la domesticazione di alcuni animali (cani, pecore, mucche, asini...): la strategia è stata quella di proteggerli e nutrirli per poterli poi mungere, tosare, caricare con la soma o legare all'aratro e infine mangiarli.

Anche con le piante l'uomo ne ha custodito i semi, ha lavorato la terra per evitare la concorrenza delle erbe selvatiche, le ha sarchiate e irrigate per poi mangiarle, fare vestiti con la loro cellulosa, abitazioni e arredi con il loro legno.

Nel fare questo, l'uomo ha anche modificato la genetica degli animali e delle piante: ha selezionato gli animali più docili, col vello più lungo e abbondante, più robusti e più muscolosi e le piante con i semi più grandi e nutrienti, con le fibre più lunghe e flessibili, il legname più resistente e lavorabile.

La strategia dell'uomo è stata alla fine conveniente per tutti i partecipanti: i vantaggi dell'uomo sono evidenti, ma anche gli animali addomesticati e le piante coltivate hanno avuto i loro benefici. Tant'è che oggi abbiamo una situazione in cui gli animali allevati assommano a 700 milioni di tonnellate di peso totale, contro i 100 milioni di tonnellate della meso- e megafauna (animali di media e grande taglia) che rimangono come fauna selvatica. Mentre ovini e bovini si contano a milioni, i loro parenti selvatici sono in larga parte estinti o sono ridotti a piccole popolazioni pericolanti. E lo stesso vale per le piante se si pensa che le terre arabili sono quasi per intero a disposizione delle poche decine di piante coltivate (frumento, riso, mais, patate, qualche ortaggio e qualche albero da frutta).

Noi uomini siamo fieri della nostra bravura nel modificare il mondo a vantaggio nostro e dei nostri discendenti. Ci potrà sorprendere vedere che, molto prima di noi, alcune molecole apparentemente semplici e di poche pretese hanno fatto più o meno la stessa cosa:

hanno adeguato man mano il loro comportamento per poter modificare il mondo a vantaggio proprio e della propria discendenza.

In principio furono acidi nucleici e proteine

Circa 4 miliardi di anni fa, in uno dei pianeti in orbita intorno a una stella in una delle tante galassie cominciò a piovere. Era successa una cosa molto rara: il pianeta era abbastanza grande per trattenere un'atmosfera e situato alla giusta distanza dalla stella per non arrostitire (troppo vicino) oppure ghiacciare (troppo lontano). Il pianeta si era raffreddato per centinaia di milioni di anni mentre seguiva a formarsi e finalmente la sua superficie aveva raggiunto la temperatura adatta ad avere acqua liquida.

L'acqua liquida della pioggia veniva da un'atmosfera piena di «robaccia» (anidride carbonica, cianuro, solfuri organici, ammoniaca...) che si accumulava nei bacini superficiali che man mano si formavano e seguiva a sciogliere altra robaccia dai minerali della crosta terrestre (tanti tipi di sali dalle rocce tra cui i fosfati). Per milioni di anni la concentrazione di questa «robaccia» seguì ad accumularsi nell'acqua al cui interno tutti questi ingredienti reagivano tra loro nei modi più svariati.

Gli scienziati che hanno rifatto delle simulazioni di questa situazione hanno trovato tra i tanti prodotti che si formano anche catene più o meno lunghe di nucleotidi. Questi si formano quando uno zucchero, una molecola azotata e l'acido fosforico reagiscono tra loro. Noi adesso li chiamiamo acidi nucleici mettendo nel nome un po' di storia della scienza: infatti gli scienziati che hanno dato questo nome li hanno trovati nel nucleo delle cellule. Gli stessi scienziati ne avrebbero trovati in abbondanza anche fuori delle cellule (tutti i virus sono ricchissimi di acidi nucleici e ci sono acidi nucleici liberi nel suolo e nelle acque superficiali, che per esempio chiamiamo e-DNA per dire environment DNA o DNA ambientale).

All'inizio di questo racconto, gli acidi nucleici si sono accumulati per milioni di anni nelle acque superficiali e sotterranee del nostro fortunato pianeta. Un tipo di questi acidi nucleici è formato da uno zucchero (il ribosio), quattro basi azotate (adenina, citosina, guanina e

uracile) e il fosfato. Questo acido nucleico ha una particolarità: quando la catena dei pezzi che lo formano è abbastanza lunga, il filamento si avvolge in tanti modi diversi e alcuni di questi modi accrescono la tendenza della catena ad allungarsi e anche a iniziare nuove catene per fare nuove molecole. È un autocatalizzatore: un catalizzatore di se stesso, che promuove la propria sintesi. Questo particolare acido nucleico (per questa ma anche per altre notevoli proprietà) è diventato famoso e ha un nome d'arte: si chiama RNA.

L'RNA con milioni di anni a disposizione è diventato molto abbondante fino a essere il punto di aggregazione di altre molecole dotate di gruppi attivi tra cui gli amminoacidi che si formano anch'essi in abbondanza nelle condizioni promordiali e hanno anch'essi una buona stabilità se incolonnati l'uno appresso all'altro in filamenti che noi chiamiamo oligopeptidi o polipeptidi (le proteine piccole o grandi, insomma).

Il binomio RNA+proteine (RNA+P) ha perfezionato progressivamente la collaborazione reciproca fino al punto che le proteine hanno collaborato per accelerare e perfezionare la sintesi di RNA e gli RNA sono parte importante del sistema di sintesi delle proteine. Le tante strutture del nostro binomio (RNA+P) sono da una parte preziosi strumenti dentro le cellule dove fanno cose molto importanti come la sintesi proteica (ribosomi) o la duplicazione del DNA (replisomi) e dall'altra esistono in una infinità di forme fuori dalle cellule che sono «quasi vitali» nel senso che è vero che hanno bisogno di una cellula per moltiplicarsi ma è anche vero che quando sono dentro una cellula fanno praticamente tutto quello che fa un organismo vivente. Anche questi sono diventati famosi e hanno il loro nome d'arte: si chiamano virioni. Il virione è la particella virale libera in cerca di una cellula ospite adatta a sostenere il suo ciclo vitale.

Apriamo adesso una breve parentesi per presentare il protagonista della nostra novella: il virione.

Il virione è detto anche particella virale ed è la forma che il virus assume al di fuori della cellula ospite. Per grandi linee e con diverse approssimazioni, nel ciclo biologico dei virus possiamo riconoscere due fasi, una interna e una esterna alla cellula ospite:

- Dentro la cellula il virus arriva quando una particella virale trova e

riconosce una cellula che fa parte del suo repertorio di ospiti e rilascia dentro di essa il proprio acido nucleico. L'acido nucleico usa i metabolismi della cellula per sintetizzare proteine virali e nuove copie di se stesso. Proteine virali e acidi nucleici si organizzano spontaneamente a formare le nuove particelle virali (i virioni, appunto) che abbandonano l'ospite e vanno alla ricerca di una nuova cellula recettiva. Nella cellula saranno sintetizzati anche molti prodotti intermedi necessari per la sintesi delle proteine e degli acidi nucleici utili che formano il virione. In un ambiente cellulare idoneo, quindi, il virus esprime i propri geni e si moltiplica.

– Fuori dalla cellula troviamo solo virioni, formati dalle proteine virali e dal loro acido nucleico, auto-assemblati in diversi modi, idonei a svolgere la parte del ciclo di loro competenza: diffondersi nell'ambiente e trovare una nuova cellula ospite, riconoscerla e infettarla per iniziare dentro di essa la parte intracellulare del ciclo. Fuori dalla cellula il virus si trasmette e si diffonde.

La maggioranza dei virus hanno virioni che sono i binomi (RNA+P) che abbiamo visto. Ce ne sono altri che sono binomi (DNA+P) se l'acido nucleico è un DNA. Il DNA assomiglia all'RNA per la simpatia a lavorare in buon accordo con le proteine ma ha uno zucchero un pochino diverso (il desossiribosio invece del ribosio) e una base (la timina) che sostituisce l'uracile (per quanto esistono in biologia anche u-DNA, i DNA a uracile, forse intermedi evolutivi tra RNA e DNA). In ogni caso, i virioni portano un solo tipo di acido nucleico: quindi o è DNA o RNA, mai i due assieme. Posta questa regola inderogabile, i virioni possono avere il loro acido nucleico, DNA o RNA che sia, come filamento singolo o doppio, conformazione lineare o circolare, polarità positiva o negativa e altre ancora. Nella cellula, inoltre, l'acido nucleico virale può essere sintetizzato in forme transitorie le più diverse, come intermediari di passaggio nel processo di nuova sintesi del genoma.

Tutti i virus, quale che sia il loro acido nucleico, sono «quasi vitali» e dipendono da una cellula ospite per la loro moltiplicazione. Anche tra i virus a DNA (binomi DNA+P) ce ne sono alcuni che hanno le cellule umane come ospiti e anche tra essi ci sono patogeni importanti (come il vaiolo, gli herpes...) ma in questa sede ci interessano i virioni

a RNA ai quali si debbono tante malattie dell'uomo e che in questi ultimi anni hanno fatto ripetuti tentativi di contagiare l'umanità, spesso in modo allarmante (si pensi alla Spagnola, all'AIDS o a Ebola).

Il mondo delle antiche cellule piccole e semplici (si fa per dire)

Passarono milioni di anni e la concentrazione di questi composti seguì a crescere grazie alle sempre più efficaci azioni catalitiche delle proteine e degli RNA. Fino a che l'aumento di quantità assieme al miglioramento della qualità portò a combinazioni poco facili, poco consuete e sempre più complesse: agli acidi nucleici e alle proteine si aggregarono i lipidi, grassi di vario genere che si formano anch'essi spontaneamente e, in fase acquosa, hanno la propensione a formare membrane. Anche queste strutture si moltiplicarono a lungo: proteine e RNA seguivano a fare da catalizzatori di sintesi sempre più efficaci e selettivi.

Una pietra miliare si ebbe quando una o più di queste strutture miste di membrane lipidiche, proteine e RNA riuscì a far convergere tutte le sintesi casuali in un sistema coordinato che duplicava la struttura stessa. Con il contributo del DNA a stabilizzare il tutto, si era originata la prima cellula. Le piccole popolazioni di queste prime cellule raccoglievano dall'ambiente qualunque cosa potesse servire alla loro duplicazione e man mano il loro numero cresceva a spese dei più primitivi binomi «proteine+acidi nucleici» che venivano smontati e adattati a servire da materiali di costruzione delle cellule. È quanto le cellule seguivano a fare anche oggi con quella che noi chiamiamo nutrizione.

Ma non tutti i binomi «proteine+acidi nucleici» erano facilissimi da frantumare e riutilizzare. Alcuni di essi rendevano pan per focaccia e, una volta entrati nella cellula, erano loro a sintetizzare nuove copie di se stessi utilizzando i pezzi di ricambio ottenuti dalla demolizione delle cellule. I binomi capaci di seguire a moltiplicarsi in una cellula ospite e di farlo per milioni e milioni di anni sono i soli a sopravvivere. I loro discendenti attuali sono appunto quelli che chiamiamo virus, e i virioni sono la loro forma extracellulare in cerca di una cellula ospite.

Ovviamente anche tra le cellule quelle che sono arrivate ai nostri

giorni sono quelle che hanno resistito all'attacco dei virus o demolendoli o, molto più spesso, trovando forme di accomodamento accettabili per entrambi.

Del resto le leggi e i meccanismi fondamentali che avevano fatto nascere i virioni e che li fanno funzionare sono gli stessi che avevano progressivamente messo assieme e fatto funzionare le cellule: anche in queste ultime il cardine su cui ruota l'intero sistema è la collaborazione tra proteine e acidi nucleici. La competizione tra virus e cellula avveniva e avviene, in un certo senso, a parità di armamenti: i virus possono farsi moltiplicare da una cellula ospite perché i meccanismi della cellula sanno fare acidi nucleici e proteine e la cellula ospite è danneggiata dal virus che le impedisce di utilizzare a proprio vantaggio le proprie strutture di biosintesi. Se il gioco permette solo queste due alternative, la conclusione non può che essere l'estinzione di uno dei due giocatori. E possiamo immaginare che questo esito si sia verificato tante volte di cui non abbiamo traccia, perché chi ha sbagliato questa mossa si è estinto secondo una ben nota legge di natura. Ma in tanti altri casi le cose sono andate diversamente, perché se è vero che il virione si estingue se non trova una cellula ospite è vero anche che il virione porta un patrimonio che potrebbe essere utile alla cellula e che potrebbe dare alla cellula la maniera di sopravvivere a sua volta nella competizione con le altre cellule. Questo patrimonio è l'informazione genetica: il virione ha un acido nucleico funzionale, che porta il codice per la sintesi di proteine utili sia al virione che alla cellula ospite. La battaglia col virione può essere fatta convivere con l'accomodamento con reciproco vantaggio: il virione ci guadagna un ospite fisso da cui prende quanto basta per sopravvivere e l'ospite guadagna funzioni genetiche utili ad avere la meglio nella lotta per la vita.

I risultati più importanti di questa situazione di equilibrio delle forze sono stati due. Per i virus i vantaggi sono stati una straordinaria diversificazione degli acidi nucleici del binomio che sono diventati tipi diversi di RNA (singolo filamento positivo e negativo oppure doppio filamento) e di DNA (singolo o doppio filamento) con un ampio sviluppo di funzioni geniche per la sintesi di proteine con eccellenti prestazioni strutturali e funzionali. Per le cellule ospiti, invece, i

vantaggi sono stati lo sviluppo di strutture cellulari protettive, come pareti e capsule mucose, e soprattutto l'invenzione di sistemi di difesa dall'attacco dei virus che vanno dalla capacità di riconoscere ed eliminare qualunque DNA diverso dal proprio a quella di attivare meccanismi di immunità innata o acquisita. Lo sviluppo dell'immunità acquisita è iniziata con i diversi sistemi CRISPR-cas (oggi meritatamente noti anche al grande pubblico per le straordinarie applicazioni che stanno cominciando ad avere nella salute, nell'agricoltura, nell'industria, nell'ambiente e nell'energia) ed è proseguita poi fino ai complessi e efficaci sistemi immunitari degli animali superiori.

Le cellule e i virioni che sono arrivati fino ai nostri giorni superando milioni di anni di selezione naturale sono proprio quelli che hanno adottato la strategia mista:

- per il virione la strategia è quella di non eliminare l'ospite, ma utilizzarlo per moltiplicarsi quanto basta nella prospettiva di continuità futura della progenie (quelli che non hanno seguito questa regola sono scomparsi spesso assieme ai loro ospiti). In questo quadro, molti genomi virali sono migrati in tutto o in parte nel genoma dell'ospite con reciproco miglioramento delle possibilità di sopravvivenza;

- per la cellula la strategia è quella di garantirsi la sopravvivenza e se possibile utilizzare i geni virali per migliorare il proprio genoma o quello di altre cellule della stessa specie (i due meccanismi più noti sono il trasferimento orizzontale di geni e la trasduzione).

Due rivoluzioni fatte dai procarioti

I procarioti si dividono in archea e batteri, caratterizzati da cellule molto piccole (tipicamente un micron di diametro, cioè un millesimo di millimetro). Sono i primi abitanti della Terra (poco meno di 4 miliardi di anni) e quelli che hanno avuto il più lungo confronto con i virus. Le attività vitali di questi microbi sono ancora adesso prevalenti sulla Terra rispetto a quelle degli animali e delle piante perché sono presenti dappertutto e per essi vale bene il detto che il numero fa la forza.

Il rapporto dei procarioti con i virus è stato influenzato fortemente

da alcune trasformazioni che i microbi stessi hanno fatto perché queste trasformazioni hanno consentito l'insorgenza di nuove forme di attività metaboliche e di conseguenza nuovi organismi che i virus potevano colonizzare.

Due rivoluzioni fatte dai procarioti sono state davvero epocali:

- l'aumento della quantità di materia vivente e la sua diversificazione sempre crescente, perché i batteri hanno imparato a utilizzare forme nuove di energia per costruire cellule in quantità sempre maggiore e di qualità sempre migliore; dapprima l'energia di ossido-riduzione di minerali diversi (con i litotrofismi di H, S, N, Fe...) e poi l'energia radiante del sole (con le fotosintesi anossigenica e ossigenica);

- la trasformazione dell'atmosfera e della crosta terrestre da riducente a ossidante per progressivo accumulo di ossigeno libero nell'atmosfera per effetto della fotosintesi. L'ossigeno libero si è accumulato nell'atmosfera ma allo stesso tempo ha ossidato la crosta terrestre portando a formare i suoli dalle rocce laviche. La forte reattività dell'ossigeno libero ha provocato la sostituzione pressoché completa di quanti vivevano negli ambienti che prima erano riducenti.

Tre rivoluzioni fatte dagli eucarioti

Questi cambiamenti e in particolare la formazione di un'atmosfera ricca di ossigeno hanno promosso poco più di un miliardo di anni fa la nascita di un nuovo tipo di cellula, quella eucariota.

Per i virus questi nuovi tipi di cellule sono stati una gradevole sorpresa e un'occasione per conquistare nuovi ospiti, che oltretutto avevano ottime caratteristiche da sfruttare: le nuove cellule erano migliaia di volte più grandi dei batteri fino ad allora disponibili, avevano il codice genetico separato dal citoplasma e quindi i metabolismi cellulari più facilmente accessibili e utilizzabili e infine le superfici delle loro cellule avevano ampie membrane su cui cercare i punti di riconoscimento e di infezione.

A trarre vantaggio da queste occasioni sono state tutte le tipologie di virus ma in particolare quelli a RNA e tra questi quelli con genomi di pochi geni, al massimo qualche decina: tanti geni non servono quando

la cellula ospite è ben dotata di tutti i possibili meccanismi metabolici utili alla replicazione.

Una seconda occasione favorevole per i virus si è avuta con la ben nota Rivoluzione del Cambriano (tra 560 e 440 milioni di anni fa) che ha dato origine ai progenitori di quelli che sono (o siamo) adesso gli animali e le piante, grandi o grandissimi organismi pluricellulari che hanno offerto e seguitano a offrire diversi vantaggi:

- da una parte il virus che li contagia ha a disposizione non una sola ma miliardi di cellule, il che è molto utile e vantaggioso per chi riesce ad accaparrarsi la torta;

- questi organismi hanno molte cellule che sono tra loro diversificate per effetto del differenziamento, cosicché il virus ha a disposizione non solo i recettori di un unico tipo di cellule e può diversificare il suo punto di attacco individuando cellule più accessibili e facilmente riconoscibili. Nello stesso organismo ci sono possibilità di insediamento da parte di moltissimi virus differenti, ognuno specializzato e orientato verso l'utilizzo di un certo tipo di cellule o di tessuto;

- questi grandi organismi si muovono (gli animali lo fanno, tipicamente, ma anche le piante diffondono semi e pollini a grande distanza) e offrono quindi un passaggio gratuito verso territori lontani dove il virus da solo non sarebbe mai arrivato.

I virus hanno bisogno di una cellula ospite per sopravvivere ma tutti quelli che hanno solo ucciso i loro ospiti nella furia di moltiplicarsi hanno così distrutto il futuro dei loro discendenti e si sono estinti. Sono arrivati fino a noi quelli che hanno prosperato a spese delle loro vittime ma allo stesso tempo le hanno aiutate a sopravvivere. Anche in questa circostanza i virus hanno adottato la strategia che aveva così ben funzionato in precedenza: cercare una posizione di forza e poi arrivare a un accomodamento. Il risultato è stato che i virus hanno ottenuto una posizione di rilievo nel genoma degli animali e delle piante dove sono stati integrati e si sono moltiplicati sotto forma di trasposoni o retrotrasposoni (a seconda che fossero virus a DNA o a RNA).

Tabella 1.1

Come si può vedere, il genoma umano è costellato di acidi nucleici di origine virale. Le funzioni di questi geni virali sono in corso di studio ma si sa già che non si tratta di DNA inutile (era indicato in passato come junk DNA, «DNA spazzatura») ma è associato a funzioni necessarie e importanti.

Porzione del genoma umano occupato da diverse funzioni	
funzione	%
Codice per la sintesi di proteine	2
Retrovirus endogeni	8
Trasposoni di DNA	3
SINEs (Short Interspersed Nuclear Elements) regioni con caratteri da retrotrasposoni	14
LINEs (Long Interspersed Nuclear Elements) regioni con carattere di retrotrasposoni	18
Non definite	55

Parti significative dei genomi, fino a oltre la metà negli animali e nelle piante, sono formate da queste sequenze di origine virale che in tanti casi assolvono a funzioni genetiche necessarie e preziose per l'organismo che li ospita. Un caso tra i tanti è quello del virus sinciziale integrato nel genoma dei mammiferi primitivi, la cui espressione ha consentito la formidabile innovazione della placenta (fatta da cellule risultate dalla fusione di quelle della madre e del feto, un sincizio appunto) che ha dato origine ai placentati ai quali apparteniamo anche noi umani. Allo stesso tempo, molti virus di animali e piante assumevano nel proprio genoma qualche gene dell'ospite, attentamente scelto, quando poteva servire a qualche funzione importante.

Animali e piante si differenziavano in specie sempre più diverse utilizzando le risorse degli ambienti terrestri e marini che variavano ogni pochi chilometri offrendo occasioni per adattarsi e prosperare. I virus accompagnavano e aiutavano questo differenziamento e a loro volta ne facevano uno strumento del proprio successo.

Poi venne la terza rivoluzione, e fu l'uomo a farla. Una decina di migliaia di anni fa il clima divenne più mite, all'inizio dell'attuale periodo interglaciale, e l'uomo iniziò a coltivare alcune piante in territori sterminati, ad allevare alcuni animali a migliaia e a crescere di

numero lui stesso, arrivando a popolazioni di dimensioni mai viste prima sulla Terra. Fino a che i gruppi di individui sono piccoli, i patogeni che entrano in circolo si estinguono nel corso del primo giro, perché a un certo punto non ci sono più nuovi ospiti. Ma quando la popolazione raggiunge numeri elevati (da 250000 a 500000 in un organismo con un ciclo vitale come quello dell'uomo), anche i virus irregolari, quelli che si permettono il lusso di uccidere, possono circolare a tempo indefinito perché l'ospite ha il tempo di fornire al virus nuovi soggetti da infettare. Nell'antico Egitto e nelle capitali dei grandi imperi del passato si sono realizzate queste condizioni e puntualmente si sono originati il vaiolo, la rabbia, il morbillo... Malattie di lunga data, tormento dell'umanità e causa principale di morte, che sono state controllate solo dalla scienza che con il suo metodo e le sue regole è riuscita a trovare i modi per fermare questi signori della morte.

Poi l'uomo ha raggiunto i miliardi di popolazione (sette miliardi e mezzo), numeri persino maggiori sono quelli degli animali allevati, la meccanizzazione agricola ha trasformato i paesaggi in piatte distese di monoculture, le città sono diventate megalopoli le cui periferie invadono territori in cui è inevitabile il contatto con roditori, pipistrelli e altri animali serbatoio di virus che possono tentare il passaggio all'uomo, la velocità degli spostamenti è diventata quella dei treni e degli aerei. Queste nuove condizioni sono troppo favorevoli perché virus (e altri patogeni) non ne approfittino. E difatti negli ultimi anni abbiamo avuto un susseguirsi di spillover, cioè di passaggi di virus da animali all'uomo.

L'eliminazione delle carestie e la disponibilità quasi universale degli alimenti, l'abitare in case confortevoli e salubri, lo spostamento di merci e persone a bassi costi sono certamente cose buone che è stato bene realizzare e che vanno mantenute e anche accresciute. Lo avremmo dovuto fare però nel modo giusto, quello attento alla vita di ogni essere umano, alla sua dignità e al suo diritto a crescere culturalmente. Tutto questo va messo molto prima e non molto dopo gli interessi e la ricchezza delle singole persone e degli stati.

Noi uomini non siamo soli sulla Terra. Pensiamo di essere l'apice della piramide della vita: dobbiamo pertanto avere la saggezza di

capire che il vertice ha bisogno di una base solida che regga bene tutto il resto. Se no può succedere che «chi troppo in alto sal cade sovente precipitevolissimamente».

Tabella 1.2

Elenco parziale dei virus emergenti e riemergenti di questi ultimi decenni. Si tratta di virus molto eterogenei tra loro e di alcuni si hanno conoscenze superficiali, incomplete e frammentarie e soprattutto, a parte rari casi, non si hanno programmi organici di studio, sorveglianza e prevenzione. L'attuale pandemia di Coronavirus ci ha colti impreparati ma non completamente, perché dopo il 2003 molti laboratori hanno tenuto un certo livello di attenzione. Lo stesso non sta avvenendo con molti di quelli elencati in questa tabella.

Recenti zoonosi virali emergenti					
Virione e patologia	Acido nucleico	Ordine Famiglia Genere	Areale d'origine	Ospiti naturale e intermedio	Mortalità nell'uomo %
CHIKV 1952 Chikungunia in atto	+ssRNA	(incerto) Togaviridae Alphavirus	Tanzania, diffuso ora in tutti i continenti	Zanzare Aedes	0,1
AHF 1958 Febbre emorragica Argentina	ssRNA ambisenso	Bunyavirales Arenaviridae Mammarenavirus	Argentina	Roditori	5-30 vaccino disponibile
Machupo 1962 BHF Febbre emorragica severa	ssRNA ambisenso	Bunyavirales Arenaviridae Mammarenavirus	Bolivia	Roditori	5-30 vaccino disponibile
Marboug 1967 Febbre emorragica severa	-ssRNA	Mononegavirales Filoviridae Marburgvirus	Uganda (Germania)	Pipistrelli della frutta-primati	23-100
Lassa 1969 Febbre emorragica Lassa in atto	ssRNA ambisenso	Bunyavirales Arenaviridae Mammarenavirus	Africa occidentale (Nigeria e altri)	Roditori	15-20
Ebola 1976 Febbre emorragica Ebola	-ssRNA	Mononegavirales Filoviridae Ebola virus (6 specie)	Africa occidentale e centrale	Non identificata Contagio umano da primati	50-90
Hantavirus Sindrome cardiopolmonare 1976	-ssRNA policistronico	Bunyavirales Hantaviridae Orthohantavirus	Sud Corea	Roditori	Solo passaggio zoonosico

Recenti zoonosi virali emergenti					
AIDS HIV-1 dal 1981 (retrospettivo almeno al 1959) in atto	+ssRNA	Ortervirales Retroviridae Lentivirus	Camerun e dintorni	Scimpanzè	Variabile, diffusione globale
AIDS HIV-2 dal 1986 in atto	+ssRNA	Ortervirales Retroviridae Lentivirus	Africa occidentale	Scimmia dal collare	Variabile, in via di diffusione globale
BAV Bannavirus Encefalite 1987	dsRNA	Reoviridae Bannavirus	Cina Giappone	Zanzare	Non definita
SNV Sin Nombre Edema respiratorio 1993	–ssRNA	Bunyavirales Hantaviridae Orthohantavirus	Arizona	Roditori	35-66
HeV Hendra Sindrome respiratoria 1994	–ssRNA	Moninegavirales Paramyxoviridae Henipavirus	Australia	Pipistrelli frugivori	75 nei cavalli 50 nell'uomo
HPAI (High Pathogenic Avian Influenza) AH5N1 Aviaria 1997 Sindromi respiratorie	–ssRNA	Articulavirales Orthomyxoviridae Influenza A	Cina settentrionale	Uccelli acquatici	50 vaccino disponibile
Nipah 1998 (NiV) Sindromi polmonari e neurologiche	–ssRNA	Mononegavirales Paramyxoviridae Henipavirus	da Malaysia a India	Pipistrelli frugivori	ca. 40
WNV Febbre Nilo Occidentale 1999	+ssRNA	(incerto) Flaviviridae Flavivirus	Diffusione quasi planetaria con aumento temperatura	Zanzare Culex	Mortalità bassa; decorso 60-90 gg
SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) 2002-03 SARS-CoV-1	+ssRNA policistronico in parte	Nidovirales Coronaviridae Betacoronavirus	Focolai in diversi paesi del Sud-Est Asiatico	Pipistrelli con diversi intermediari	6-40
AH1N1	–ssRNA	Articulavirales	Messico	Suini	Variabile

Suina 2009

Orthomyxoviridae
Influenza A

MERS (Middle East Respiratory Syndrome) 2012	Vedi SARS 2002-03	Nidovirales Coronaviridae Betacoronavirus	Focolai in diversi paesi del Medio Oriente	Pipistrelli con passaggio dal cammello	ca. 30
CoViD 2019-20 SARS-CoV-2	Vedi SARS 2002-03	Nidovirales Coronaviridae Betacoronavirus	Origine in Cina, pandemia globale	Forse pipistrello con intermedi vari	da definire

I virus riportati in questa tabella sono circa il 10% di quelli che la letteratura riporta, scelti qui in modo più o meno arbitrario tenendo conto della notorietà che hanno avuto nei mezzi di comunicazione di massa e nell'opinione pubblica. Siti di rassegna affidabili sono NCBI Viral Genome Resources (National Center for Biotechnology Information) e Viralzone dello Swiss Institute of Bioinformatics, ai quali si può accedere liberamente per ogni informazione scientifica.

I virus a RNA entrati nel circuito umano sono numerosi e alcuni di essi hanno manifestato potenziali di patogenesi importanti. Nell'ultimo ventennio i Coronavirus hanno ripetutamente fatto il salto di specie fino all'uomo, con esiti sanitari preoccupanti per l'uomo. Ma il nome Coronavirus, che oggi giustamente richiama massima attenzione, sarebbe stato incluso forse sì o forse no in questa tabella se essa fosse stata fatta prima del 2003, quando la SARS ha evidenziato il passaggio di questi virus all'uomo, passaggio che però era iniziato sottotraccia da diversi decenni.

Con i Coronavirus abbiamo fatto un errore di valutazione ma a questo punto la prudenza vuole che si traggano lezioni da questi fatti, dalla loro origine, dalle loro dinamiche, dal loro decorso. L'allarme della SARS del 2003 avrebbe dovuto essere preso sul serio, come pure quello della MERS del 2013. Nella tabella (che, ripetiamo, riporta solo i patogeni apparentemente più importanti) ci sono numerosi altri virus potenzialmente distruttivi.

La ricerca scientifica sui Coronavirus non si è fermata durante il periodo nel quale il problema è stato trascurato da autorità pubbliche, stampa e sedicenti opinionisti... Sono stati molti, in questi ultimi anni, i rapporti degli organismi internazionali competenti (OMS, OIE, FAO) che hanno richiamato l'attenzione sul degrado ambientale e i suoi

effetti sui patogeni emergenti, sia quelli del circuito oro-fecale e alimentare che quelli zoonosici (per passaggio di patogeni da animali all'uomo).

Gli scienziati a cui non è sfuggito il pericolo di una nuova emergenza dei parenti del virus SARS-CoV e MERS-Cov hanno mantenuto attive le linee di ricerca sulla biologia, la biologia molecolare e la biogeografia di questi virus con i mezzi a disposizione, che non erano quelli davvero necessari per lo sviluppo delle conoscenze e dei mezzi di prevenzione e cura. Ciò che è mancato è stata la mobilitazione dell'opinione pubblica e dei decisori politici, mobilitazione che avrebbe portato a programmi di ampio respiro per lo sviluppo delle conoscenze e per la preparazione di applicazioni a tutela della salute. Già da ora, ma soprattutto quando questa pandemia sarà superata, dobbiamo evitare di ripetere gli errori che stiamo pagando in modo tragico.

2. I primi passi della pandemia CoViD-19

I Coronavirus o anche i Sarbecovirus

I Coronavirus sono gli agenti di molteplici patologie respiratorie, intestinali e neurologiche nell'uomo e negli animali. Ne conosciamo un numero sempre crescente di specie associate ad animali in particolare mammiferi e uccelli.

La prima segnalazione di un Coronavirus risale agli anni quaranta del Novecento: particelle virali (o virioni) con una «corona» che richiama quella solare, causa di una encefalopatia dei topi, con distruzione della mielina nel sistema nervoso centrale e paralisi progressiva assieme a necrosi focale del fegato.

Altri virioni di forma simile furono individuati come causa di patologie in animali da compagnia e da allevamento, tra cui cani, gatti, suini, bovini, volatili (in particolare tacchini), nei quali causano sintomi respiratori da lievi a gravi, gastro-enteriti, peritoniti e disturbi neurologici. In seguito si sarebbe accertato che Coronavirus asintomatici e paucisintomatici sono associati a tantissimi animali, in particolare mammiferi e uccelli.

Negli anni sessanta furono descritti i primi due Coronavirus umani, coltivati su cellule di rene provenienti da affezioni respiratorie non gravi. I due virus sono stati denominati CoV 229E (dove CoV sta per Coronavirus) e HCoV-OC43 (HCoV, Human CoV). Ad essi si aggiunsero altri due ceppi HCoV-HKU1 e HCoV-NL63 negli anni settanta, isolati anche questi da soggetti con infezioni delle vie respiratorie, rispettivamente nel 2003 e nel 2005.

Questi quattro Coronavirus sono molto diffusi nel circuito umano e ad essi si devono circa un terzo dei normali raffreddori con rari casi di complicanze respiratorie, occasionalmente gravi o fatali nei bambini e negli immuno-compromessi (in particolare malati di HIV-AIDS) e con rari coinvolgimenti gastro-intestinali e neurologici.

Nel 2002-03, un quinto Coronavirus, denominato SARS-CoV fu identificato come agente causale della SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), una patologia grave che, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, interessò 32 paesi con 8422 casi, dei quali 916 con esito fatale (tassi di mortalità medi tra 10 e 15%). Tra le vittime ci fu anche il medico italiano Carlo Urbani che identificò per primo la patologia e ne denunciò il pericolo. Il dr. Urbani era un volontario collaboratore di Medici Senza Frontiere, attivo in Vietnam, che intervenne in modo appropriato al primo insorgere dell'epidemia e promosse l'adozione di misure di contenimento che, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità e il governo del Vietnam, salvarono un numero molto elevato di vite umane.

Dieci anni dopo, nel 2013, un sesto Coronavirus, MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome), anche questo ad alta patogenicità, si diffuse in Medio Oriente, colpendo 1401 persone, con 543 casi fatali (mortalità poco sotto il 40%).

Lo stesso MERS-CoV nel 2015 causò un focolaio in Corea del Sud, identificato tempestivamente ed efficacemente controllato coinvolgendo la popolazione con informazione capillare e misure di contenimento sociale, tracciatura degli infetti, diversa protezione per età e ruolo socio-economico. Nella pandemia del 2020 questa esperienza sarebbe stata utile alla Corea, che aveva già imparato la fondamentale importanza della protezione degli ospedali e del personale sanitario.

Fino all'autunno del 2019, i Coronavirus del circuito umano erano sei:

- i primi quattro (CoV 229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1 e HCoV-NL63) causa di raffreddori ricorrenti e a diffusione molto ampia, ma di rado letali (alta infettività e moderata patogenicità);
- gli altri due (SARS-CoV e MERS-CoV) con patologie respiratorie spesso letali, ma risultati controllabili con ragionevoli misure di contenimento (alta mortalità e bassa infettività).

Il SARS-CoV-2 sarebbe arrivato subito dopo, a dicembre del 2019, partendo da Wuhan (provincia di Hubei) in Cina, dove alcuni pazienti furono ricoverati con una polmonite di eziologia sconosciuta, che il Chinese Center for Disease Control and Prevention (China CDC) e la

sezione cinese dell'OMS misero subito in relazione con il mercato alimentare tradizionale locale (wet market all'aria aperta). Ai primi di gennaio 2020, l'OMS riconobbe che l'agente della malattia era un Coronavirus al quale ICTV (International Committee for Taxonomy of Viruses) ha dato il nome di SARS-CoV-2. Le prime sequenze geniche disponibili a fine gennaio (una decina, ottenute dagli isolati dei primi nove pazienti) collocavano il patogeno nel sottogenere Sarbecovirus (da SARS Beta Coronavirus, lo stesso della SARS e della MERS), della famiglia delle Coronaviridae, dell'ordine delle Nidovirales. Vedremo che questa famiglia e questo ordine significano qualcosa di importante nella biologia e nella pericolosità dei virus che vi appartengono. L'OMS avrebbe dichiarato lo stato di emergenza internazionale il 30 gennaio 2020, l'11 marzo avrebbe dichiarato lo stato di pandemia, denominata CoViD-19 (da CoronaVirus Disease).

Il sequenziamento genico applicato ai Coronavirus

La rapidità dell'inquadramento diagnostico, clinico, amministrativo e geopolitico del CoViD-19 è stato possibile grazie alla straordinaria efficacia conoscitiva del sequenziamento genico, che consiste nella lettura dell'ordine delle basi azotate lungo la catena dell'acido nucleico del genoma. Dal 2009 sono disponibili tecniche rapide, economiche e routinarie di sequenziamento dei genomi, che sono adesso il cardine della risposta alle epidemie. Così è stato con le due ultime influenze ad alta patogenicità (suina AH1N1 del 2009 e aviaria AH7N9 del 2013), con la MERS del 2012 e con le diverse fiammate di Ebola, Zika, Hanta, Lassa, Nipah, Febbre del Nilo occidentale e ovviamente di AIDS che si sono succedute in questi ultimissimi anni.

Quando si presenta un nuovo patogeno, le conoscenze che si ottengono dal sequenziamento, elaborate con opportuni programmi, molti dei quali già disponibili, permettono cose un tempo inimmaginabili:

- identificare l'agente infettivo entro poche ore dalla sospetta diagnosi, anche senza l'isolamento in coltura pura;
- valutare il tipo di patologia probabile dal confronto delle sequenze genomiche ottenute con quelle delle banche dati che conservano le

tante già conosciute di molti agenti patogeni;

- ottimizzare il percorso verso la rapida messa a punto di terapie e di farmaci (dai vaccini agli antivirali) con il contributo della bioinformatica e della biologia sintetica;

- ricostruire il probabile percorso della malattia, individuare il paziente zero e l'ordine di contagio successivo, anche a distanza di settimane o mesi, con stima del tasso di moltiplicazione dell'infezione (R_0 , numero di nuovi contagi per singolo contagiato) e del tasso di mortalità;

- rintracciare l'ospite o gli ospiti animali di provenienza del patogeno, in caso di singolo passaggio di specie o di passaggio con altro ospite intermedio;

- fornire conoscenze utili alle decisioni sanitarie, amministrative, economiche e politiche per l'efficace contrasto della malattia nelle condizioni reali in cui queste decisioni debbono essere applicate;

- dare una solida base all'informazione a tutti i livelli per favorire comportamenti responsabili e coerenti con il tipo di emergenza che si delinea;

- contribuire alle conoscenze necessarie per l'uscita razionale dall'epidemia/pandemia, accompagnando la ripresa delle attività civili, economiche, sociali dei tempi non emergenziali.

Nel caso di SARS-CoV-2, al momento attuale (metà aprile 2020 con la pandemia in piena fase crescente), alcune tra le conoscenze utili ottenute dai sequenziamenti genici sono le seguenti.

- Già ai primi di gennaio, l'esame delle prime sequenze ricavate permetteva di appurare che si trattava di un Betacoronavirus simile a quelli della SARS e della MERS, anch'esso molto vicino ai virus associati al pipistrello ferro di cavallo. Quest'animale è diffuso in varie province cinesi, si nutre di frutta e fa parte degli animali selvatici venduti nei mercati alimentari tradizionali. Un virus del pipistrello (RaTG13, da *Rhinolophus affinis*, il nome scientifico dell'animale) ha una somiglianza del 96% col Coronavirus patogeno umano. Le differenze stanno in due regioni del genoma del virione patogeno che sono invece omologhe a quelle corrispondenti del pangolino che è

venduto negli stessi mercati. Una di queste regioni codifica una parte della proteina S che riconosce l'ospite e inizia l'infezione. Si tratta quindi di un virus che viene dal pipistrello ed è passato nel pangolino, dove si è ricombinato con un altro Coronavirus. La ricombinazione ha causato una modificazione della proteina S che è quella che riconosce l'ospite. Questo riconoscimento passa dal legame tra la proteina S e l'enzima ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme2) presente nelle cellule umane di alcuni organi. Senza il sequenziamento genico rapido e le capacità di elaborazione della bioinformatica, queste conoscenze avrebbero richiesto non qualche giorno, ma mesi o anni, o sarebbero state del tutto inaccessibili.

– A febbraio 2020, avendo una maggiore disponibilità di sequenze da pazienti e da altre fonti (alcune centinaia), si sarebbe accertato che il primo passaggio del virus all'uomo sarebbe avvenuto tra fine ottobre e inizio novembre 2019, che una quota importante dei contagiati era asintomatica, che il tasso di mortalità era poco sopra al 2% e che il virione era altamente contagioso con tasso di moltiplicazione (R_0) simile a quello medio delle influenze.

– A fine marzo le sequenze di SARS-CoV-2 depositate erano già migliaia e da esse si potevano trarre conoscenze diverse, fondamentali per cercare di governare una situazione sempre più difficile e grave a tutti i livelli, locali, nazionali, internazionali, sanitari, economici, umanitari. Citiamo qui qualcuna di queste conoscenze:

- ricostruzione del percorso con cui SARS-CoV-2 è entrato in Italia. Il 25 febbraio 2020 un brasiliano infetto è passato per l'Italia ma le sequenze del suo virus non sono entrate in circolazione e lo stesso è avvenuto con un messicano passato in Italia il 28 febbraio. Il virus che sta percorrendo l'Italia viene da un impiegato della Webasto (Monaco di Baviera), infettatosi a Shanghai da un collega che aveva ricevuto la visita di un suo parente di Wuhan. Diverse mutazioni dimostrano questo percorso;

- i Coronavirus entrati nel circuito umano vengono da eventi di ricombinazione genomica. Le ricorrenze di influenza hanno spesso origine da riassortimento genomico (le 8 molecole di ssRNA presenti in

ogni virione possono riassortire con altre a dare un ceppo virale con nuove proprietà); in altri virus, la causa più prossima sta in una o molteplici mutazioni; nei Coronavirus il meccanismo da cui deriva l'infettività e la letalità è la ricombinazione genetica tra diversi virus vicini tra loro, magari ospitati in animali differenti (nel caso di SARS-CoV-2, pipistrello e pangolino);

- i diversi Coronavirus che circolano nell'uomo vengono da una storia pluridecennale di successive ricombinazioni. Nei loro genomi si riconoscono segmenti di alcune migliaia di basi che al loro interno sono stabili (NRR, Non Recombinant Region) e tra le NRR ci sono regioni predisposte alla ricombinazione. I due Coronavirus ad alta patogenicità (SARS-CoV e SARS-CoV-2), come pure uno di quelli a bassa patogenicità (HCoV-OC43), manifestano tracce di instabilità e di ricombinazione tra le NRR a partire da circa mezzo secolo fa.

Tutte queste informazioni sono preziose per avere conoscenze degli agenti biologici e del loro comportamento e sono necessarie per difendere noi stessi e i nostri discendenti dai pericoli gravi e mortali legati agli agenti infettivi. Una notazione che mi piace fare a questo proposito riguarda il fatto che le sequenze genomiche acquisite dai diversi laboratori sono prontamente e interamente messe a disposizione della comunità scientifica e sociale mondiale.

Gli strumenti per questa fruizione universale sono banche dati dedicate, alle quali i ricercatori conferiscono i file per la messa in memoria. Queste banche dati raccolgono, verificano e rendono disponibili anche i software di elaborazione che, ugualmente, sono a disposizione di tutti i ricercatori. Siamo di fronte a uno dei tanti esempi di uso altruistico della conoscenza che, in questo particolare caso, fa onore a biologi, medici, informatici e si colloca nella tradizione iniziata nella Conferenza di Asilomar, nel 1975, in cui il mondo dei biologi (genetisti, microbiologi, biologi molecolari) dettò le regole per l'uso altruistico e responsabile della ricerca biologica.

In Europa, un'importante banca dati in questo settore è la GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data), fondata nel 2008 e diventata organizzazione della UE nel 2013. Fa parte del GISRS (Global Influenza Surveillance and Response System) dell'OMS con il

compito di prevenire le forme gravi di influenza che potrebbero ripetere, persino in peggio, l'esperienza della Spagnola. Le competenze, le strumentazioni e l'organizzazione di questi sistemi globali di sorveglianza e prevenzione tornano preziosi non solo per l'influenza ma per qualsiasi altra eventuale minaccia da virus patogeni.

Il Coronavirus e i suoi fratelli

La soluzione poco traumatica delle eruzioni infettive di SARS e MERS ha tratto in inganno, perché nei decenni scorsi la Transizione Epidemiologica (l'evento epocale per cui, per la prima volta nella storia dell'umanità, non si muore quasi più di malattie infettive ma piuttosto per malattie cronico-degenerative) ha portato a considerare i patogeni infettivi come nemici facili da domare. Il pensiero comune è stato: tanto ci sarà certamente qualche cura come in tutti gli altri casi.

Così è successo che ci siamo fatti trovare impreparati da un nuovo Coronavirus arrivato come al solito da un animale per passaggio di specie (spillover) senza la disponibilità di uno o più vaccini e senza farmaci antivirali idonei a contrastare questo tipo di virus: Coronavirus, della famiglia delle Coronaviridae e dell'ordine delle Nidovirales.

Avremmo dovuto stare in guardia per due ordini di ragioni:

- la prima è che ormai da alcuni decenni la frequenza con cui nuovi patogeni virali fanno la loro comparsa è straordinariamente alta. Conosciamo poco più di 200 virus patogeni per l'uomo. L'80% sono virus a RNA e il restante 20% a DNA. I batteri patogeni sono molto più numerosi, circa 550. Ma negli ultimi decenni sono comparse alcune centinaia di virus patogeni emergenti (quasi tutti a RNA) e poche decine di batteri patogeni emergenti;

- la seconda è che nel fare le ricerche sul serbatoio animale di origine di SARS e MERS si erano scoperte centinaia di ceppi e decine di specie di Coronavirus associate a mammiferi e uccelli. Per di più si erano verificati focolai di infezioni da Coronavirus letali in particolare nei suini e nei polli di allevamento per la cui soluzione si erano dovuti abbattere interi allevamenti. Tra gli animali selvatici, i pipistrelli, i mustelidi, i roditori e altri sono serbatoi di Coronavirus, di cui sono

apparentemente portatori sani.

Con la diffusione dei metodi molecolari d'indagine si trovava in continuazione la dimostrazione di passaggi di specie di Coronavirus da animale ad animale, spesso con il coinvolgimento dei pipistrelli. Da questi peraltro era venuto il ceppo SARS-CoV della limitata ma molto letale epidemia del 2003.

3. Il genoma di un virus pandemico

I virus sono le entità biologiche più abbondanti e più diffuse al mondo. Ce ne sono dappertutto, la loro variabilità genomica e strutturale è enorme: sono parassiti, patogeni, semplici compagni di strada o addirittura benefattori di tutti gli organismi cellulari. Tutti i batteri hanno una miriade di batteriofagi che talora li uccidono e altre volte li aiutano a sopravvivere, fornendo geni nuovi e utili. Ed è così per tutti gli organismi cellulari, noi uomini compresi che, infatti, dobbiamo vedercela con raffreddori, gastroenteriti, influenze, tumori e via scorrendo, ma allo stesso tempo abbiamo nel nostro genoma preziosi contributi da parte di acidi nucleici virali che hanno determinato il nostro successo evolutivo. Tanto che oltre metà del nostro DNA proviene da virus dei quali utilizziamo le capacità di codice.

Può sembrare inappropriato parlare dei benefici portati dai virus nel momento in cui l'intera umanità è alle prese con un virus nuovo molto infettivo e ad elevata mortalità. Tuttavia la conoscenza del vero non è mai inappropriata e sempre il bene viene dalla verità e i danni dalla cattiva informazione. E la verità è che i virus danno sia la vita che la morte; lo hanno fatto per miliardi di anni e siamo noi ad averlo scoperto solo per merito della scienza.

Chi è SARS-CoV-2

Ci chiediamo legittimamente: ma chi è questo Coronavirus? Perché riesce a fare tanto danno? Ci sono punti deboli su cui far leva per fermarlo?

Cerchiamo di rispondere in breve a queste domande al meglio delle conoscenze che la scienza ci dà in questo momento.

Secondo la classificazione internazionale, SARS-CoV-2 appartiene al sottogenere Sarbecovirus, genere Betacoronavirus, famiglia

Coronaviridae, ordine Nidovirales del gruppo IV dei virus a RNA positivo singolo filamento. Ognuna di queste denominazioni contiene conoscenze utili:

- Sarbecovirus, subgenere che riunisce i due virus delle SARS (SARS-CoV e SARS-CoV-2) è un taxon che è stato creato per fini pratici una volta appurato che tra i due ci sono forti affinità biologiche ed epidemiologiche che permettono di unificare le conoscenze. Ne fanno parte altri due virus «irrequieti»: RaTG13 (nel pangolino) e Bat SL-CoV-WIV1 (nel pipistrello), molto simili a SARS-CoV-2. La divergenza tra questi ceppi si colloca verosimilmente tra il 1948 e il 1982, molto prima dell'attuale pandemia. Una caratteristica di questo subgenere, rispetto agli altri Betacoronavirus è l'elevata tendenza alla ricombinazione (genomi irrequieti). Le due ricombinazioni genomiche condivise da SARS-CoV-2 e RaTG13 si sono realizzate nel pipistrello e quella delle due che ha modificato la proteina S (vedi sotto) ha reso possibile il passaggio (spillover) sia al pangolino che all'uomo. Resta da indagare se ci siano stati precedenti contagi umani a decorso diverso da quello dell'attuale pandemia, notizia questa molto importante perché aiuterebbe a capire gli attuali andamenti pandemici e il comportamento immunitario di questi virus.

- Betacoronavirus, genere che riunisce i Coronavirus di rilievo clinico. Ne fanno parte quattro raggruppamenti: 1) subgenere Embecovirus, che riunisce i ceppi a diffusione umana HCoV-OC43 e HCoV-HKU1 (comuni raffreddori); 2) subgenere Sarbecovirus, che abbiamo già visto; 3) Merbecovirus, a cui appartengono diverse specie di pipistrelli e altri animali tra cui MERS-CoV, passata all'uomo dal cammello nel 2013; e 4) Nobecovirus, a diffusione animale soprattutto nei pipistrelli.

- Coronaviridae, famiglia di virus a +ssRNA, RNA a singolo filamento positivo con genomi particolarmente grandi che nei virus di interesse sanitario umano sono intorno a 30 kb (30000 basi) ma arrivano fino a 41 kb in altri Coronavirus a diffusione animale. Il nome è dovuto all'aspetto del virione, che risulta «coronato» da spicole aggettanti. Comprende quattro generi: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus e Deltacoronavirus. Tutti questi generi infettano diversi tipi di animali che sono il loro serbatoio

naturale da milioni di anni e da cui sono passati all'uomo piuttosto di recente. I sette del circuito umano che già conosciamo sono tutti Alpha o Betacoronavirus. Gli altri due generi (Gamma e Delta) infettano gli uccelli e, con minore frequenza, i mammiferi, dai quali per il momento (e speriamo che così resti per il futuro) non sono usciti.

– Nidovirales, è un ordine di virus a RNA positivo a singolo filamento non retrovirale, del IV gruppo, caratterizzato da genomi piuttosto grandi. Un segmento di questi genomi (al terminale 3') viene espresso con il ricorso a una serie di RNA sub-genomici (vedi sotto). Delle Nidovirales fanno parte le famiglie Asteriviridae, Roniviridae, Toroviridae e Coronaviridae che condividono l'organizzazione e il funzionamento genomico e molto probabilmente un'origine filogenetica comune.

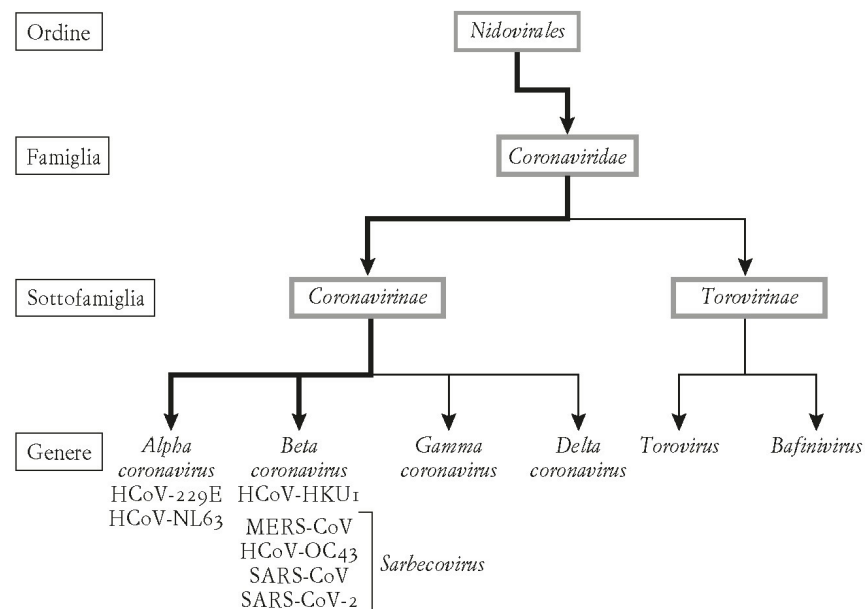


Figura 3.1
Collocazione sistematica dei Coronavirus del circuito umano

Abbiamo adesso chiaro il fatto che il Coronavirus (o Sarbecovirus) SARS-CoV-2 fa parte di un ordine (Nidovirales) con un genoma che ha

architettura e funzionamento particolari, e di una famiglia (Coronaviridae) con particelle libere (i virioni) adatte a infettare animali con la possibilità di passaggio occasionale ad altri ospiti tra cui l'uomo.

Vediamo quindi nello specifico come è fatto il genoma e come funziona il virione dei Coronavirus.

Il particolare genoma dei Coronavirus

Una prima caratteristica del genoma delle Nidovirales, a cui appartengono i Coronavirus, è che è composto da +ssRNA (RNA a singolo filamento positivo). Fin qui niente di particolare: la maggior parte dei virus è a RNA e quelli a ssRNA sono prevalenti.

Una seconda particolarità è che i Coronavirus hanno la dimensione genomica più grande tra le Nidovirales e di conseguenza tra tutti i virus a RNA.

Un genoma grande, fatto da +ssRNA, pone qualche problema di controllo e di gestione in un citoplasma cellulare che pullula di altri +ssRNA di origine cellulare che la cellula fa per se stessa in grandi quantità. La soluzione adottata dal virus è stata quella di utilizzare una fattoria virale protetta al cui interno gli RNA virali sono dominanti. La fattoria virale è il volume della cellula ospite dentro cui il virus «fabbrica» le parti del virione: proteine virali e acido nucleico virale. I diversi ordini di virus fanno la loro fattoria nel citoplasma o nel nucleo. Le Nidovirales la fanno dentro apposite articolazioni del reticolo citoplasmatico, che viene utilizzato come ancoraggio per la gestione ordinata delle biosintesi.

Tabella 3.1

Le dimensioni genomiche della quasi totalità dei virus a +ssRNA sono molto ridotte con la sorprendente e notevole eccezione dei Coronavirus e dei loro stretti parenti genomici nell'ordine delle Nidovirales.

Dimensione genomica di alcuni +ssRNA virus rappresentativi		
Ordine	Famiglia	Dimensione genomica (chilobasi, kb)
Non assegnato	Narnaviridae	2.3-3.5
Non assegnato	Astroviridae	6.8-7.9

Non assegnato	Hepiviridae	7.0-7.4
Non assegnato	Caliciviridae	7.5-8.5
Picornavirales	Picornaviridae	7.1-8.9
Non assegnato	Flaviviridae	9.6-12.3
Non assegnato	Togaviridae	9.7-11.8
Nidovirales	Asteriviridae	13.8-15.9
	Roniviridae	26.0-26.4
	Toroviridae	28.3-29.0
	Coronaviridae	27.5-41.0

Un genoma a RNA singolo filamento di grandi dimensioni ha il vantaggio di portare molteplici funzioni di biosintesi ma allo stesso tempo pone un problema di stabilità per il possibile accumulo eccessivo di mutazioni. Nella duplicazione del DNA (che è a doppio filamento), la macchina biosintetica verifica e corregge la sequenza del nuovo filamento utilizzando a confronto quello vecchio. I virus a RNA a singolo filamento adottano la strategia di avere genomi snelli e dedicati alle sole proteine del virione che sono necessarie e sufficienti per sopravvivere. I codici per la correzione post-duplicazione e la sintesi di proteine capaci di correzione post-duplicazione richiederebbero energia, spazio e tempo di sintesi che i tanti virus a piccolo genoma non trovano conveniente. Le Nidovirales fanno eccezione e portano la proteina ExoN, capace di attuare una forma non molto raffinata ma tuttavia efficace di correzione. La proteina ExoN fa parte delle proteine non strutturali, quelle che non stanno nella particella virale ma servono per far funzionare la fattoria citoplasmatica in cui si formano gli acidi nucleici e le proteine del virione stesso. Le Nidovirales hanno un complesso sistema di biosintesi delle proteine e degli acidi nucleici, come vedremo. Sono necessarie per questo tante funzioni geniche per le quali serve un genoma più grande di quello degli altri virus a ssRNA. Un genoma grande non è compatibile però con gli alti tassi di mutazione degli ssRNA. Le Nidovirales hanno stabilizzato il genoma tramite una esonucleasi molto particolare, la proteina ExoN, appunto, che opera anche un sistema di correzione degli errori di sintesi.

Una forma sia pur moderatamente efficace di correzione dopo la

duplicazione è basilare perché per duplicare il loro RNA genomico questi virus devono fare un doppio passaggio: dal +ssRNA si fa la copia negativa (–ssRNA) e da questa si riottiene il +ssRNA che andrà nel genoma della discendenza. Nel caso dei Coronavirus di interesse umano, le basi da mettere una dietro l'altra per ben due volte sono circa 30000. Queste complesse operazioni sono fatte da proteine (le RNA sintetasi RNA dipendenti, RsRd, oppure RdRs, nella dizione inglese) che leggono il filamento di RNA e ne fanno la copia complementare. In questi passaggi, gli enzimi commettono frequenti errori di copiatura che si configurano come mutazioni. Un'alta frequenza di errore di copiatura è tollerabile nei genomi piccoli, perché vengono prodotte comunque molte copie corrette per la trasmissione del genoma preesistente e collaudato dall'evoluzione. La proteina ExoN è quindi davvero particolare.

Nei Coronavirus isolati dai loro ospiti naturali asintomatici (in genere mammiferi e uccelli) con i quali convivono stabilmente, i tassi di mutazione sono di solito inferiori a quelli tipici dei virus a ssRNA (tra 10^{-4} e 10^{-5} /sito/anno). E questa è la situazione naturale in accordo con quanto abbiamo appena detto. Tuttavia SARS-CoV e SARS-CoV-2 hanno tassi di mutazione tra 0.8 e 2.38×10^{-3} /sito/anno. Questa forte instabilità genetica coincide con il passaggio di specie ed è stata messa in relazione con una mutazione fissata nella RNA sintetasi ExoN, che è diventata molto più efficiente nel catalizzare la sintesi ma meno precisa nella correzione del codice.

Architettura di un genoma virale

Una ulteriore particolarità del genoma dei Coronavirus è la sua architettura. Le regioni codificanti sono suddivise nelle ORF1a e ORF1b (Open Reading Frames, unità di lettura alla traduzione) che codificano per le proteine funzionali della fattoria virale (proteine di servizio) e in un gruppo di ORF per i geni delle proteine strutturali (spicole, membrana, nucleocapside ed envelope) e per altre proteine accessorie del virione. Nei SARS-CoV le proteine codificate sono 4 strutturali, 8 accessorie e 16 non strutturali (ma potrebbero essercene altre).

I due tipi di ORF differiscono anche per il meccanismo di espressione e per il modo con cui sono utilizzate come matrice per la sintesi proteica. La ORF1a è tradotta in una poliproteina di 4382 amminoacidi e le due ORF1a e ORF1b sono tradotte assieme in una poliproteina di 7073 amminoacidi. Le poliproteine saranno poi risolte nelle singole proteine funzionali per idrolisi enzimatica. Come in altre Nidovirales si hanno punti di slittamento ribosomico (frameshift) in cui la lettura inizia da una base interna alla tripletta precedente. Ciò permette di interpretare le sequenze in due modi diversi con potenziamento delle capacità di codice. Il frameshift diminuisce la probabilità di fissazione delle mutazioni perché ogni mutazione ha due effetti su due proteine diverse ed è poco probabile che in entrambi i casi ci sia un vantaggio evolutivo.

Questo fatto potrebbe spiegare la relativa stabilità genetica dei Coronavirus nei loro ospiti naturali e l'instabilità che si innesca con il salto di specie. Ad esso si accompagna un'altra importante caratteristica dei Coronavirus (e delle Nidovirales nel loro complesso) che è quella di utilizzare la ricombinazione genetica di ampi settori del genoma che causano improvvise importanti variazioni. Nel genoma dei Coronavirus di interesse umano sono stati evidenziati tratti NRR (Non Recombinant Regions) di alcune migliaia di basi intervallati da segmenti con alti tassi di ricombinazione. I tratti NRR portano uno o più geni le cui funzioni rimangono stabili e migrano come tali nel nuovo virus ricombinante.

Fino al 2015 si riteneva che il meccanismo delle ORF appena descritto, assieme al sistema di traduzione sub-genomica che vedremo a breve, fosse esclusivo delle Nidovirales; poi si è scoperto che un gruppo di virus patogeni delle piante (i Closterovirus) ne possiedono uno praticamente uguale.

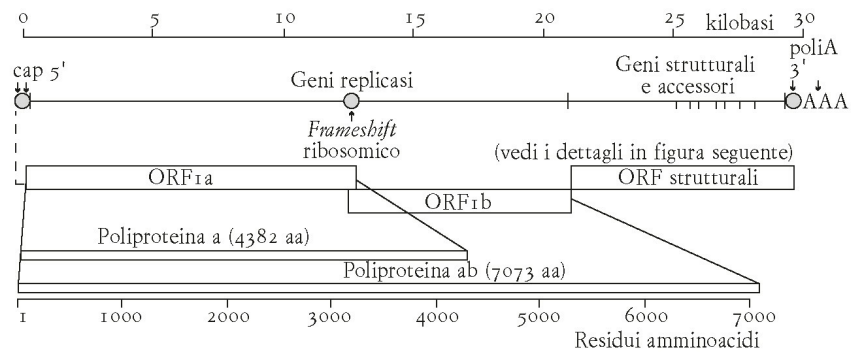


Figura 3.2

Architettura del genoma dei Coronavirus e sviluppo della trascrizione delle due ORF non strutturali che originano due poliproteine che vanno a successiva maturazione idrolitica.

La ricombinazione è importante nella diffusione e nella patologia dei diversi ceppi perché una vasta innovazione improvvisa rende possibile il superamento di precedenti coperture immunitarie e fornisce al virus nuove possibilità, potenzialmente importanti. Questa attitudine dei Coronavirus alla ricombinazione assomiglia, dal punto di vista dell'epidemiologia nell'uomo, allo shifting genetico dei virus dell'influenza A. Questi virus hanno il genoma suddiviso in otto molecole la cui ricombinazione (shifting) permette di superare precedenti immunità, dando al patogeno nuovi strumenti per migliorare la propria sopravvivenza.

Tra le proteine codificate dalle ORF1a e ORF1b ci sono numerose proteine transmembrana (tra cui RsRd, proteasi ed elicasi) che, per questa loro proprietà servono sia alla costruzione fisica della fattoria virale che alla gemmazione (liberazione nell'ambiente) della particella virale matura.

Molto diverso è il modo con cui viene trascritto il gruppo di ORF strutturali e accessorie. Questa modalità è tipica e dà il nome all'intero ordine: le Nidovirales (dal latino nidus) sono i virus i cui geni risultano annidati l'uno dentro l'altro.

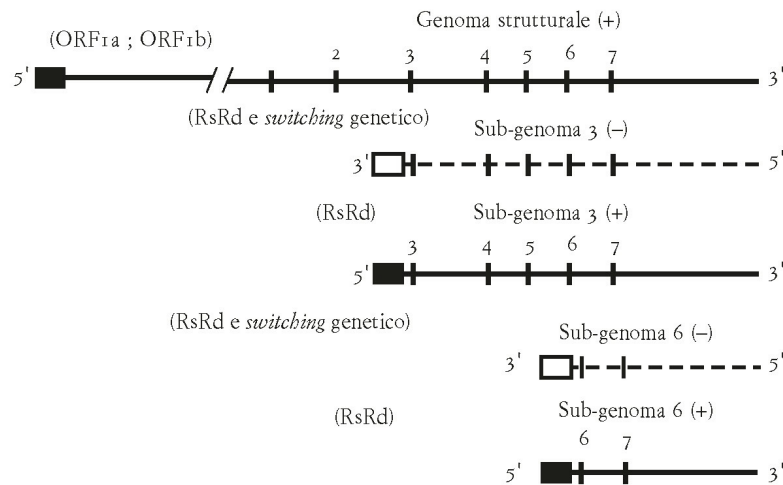


Figura 3.3

Il genoma strutturale dei Coronavirus ha la caratteristica di essere trascritto in numerose ORF di dimensione decrescente ognuna con il suo specifico filamento negativo e positivo. Nella figura si riportano a titolo esplicativo due ORF subgenomiche, la 3 e la 6.

Le ORF strutturali e accessorie sono tradotte passando per una doppia trascrizione del +ssRNA del virione che viene trascritto nel suo -ssRNA complementare, da cui viene ritrascritto il +ssRNA che farà da stampo per le traduzioni nelle proteine (RNA sub-genomici). Nei passaggi tra i diversi orientamenti del filamento di RNA (+ e -) le RsRd operano lo *switching* genetico, nel senso che le diverse trascrizioni slittano di una base. È evidente una certa analogia degli effetti biologici tra lo shifting ribosomico e lo *switching* genetico.

Le RsRd dei Coronavirus formano di preferenza i filamenti positivi sia nella trascrizione dell'intero genoma che in quella dei sub-genomi con ottimizzazione dell'uso delle risorse energetiche e materiali nella costruzione di nuovi virioni.

4. Il ciclo vitale (semi-vitale) di un virus pandemico

Il virione – la particella virale – è la forma che il virus assume fuori dalla cellula e ha la funzione di disseminare e diffondere il virus. Il virione di SARS-CoV-2 ha forma rotondeggiante variabile, con diametro poco superiore ai 100 nm e superficie punteggiata da spicole di glicoproteine sporgenti per circa 20 nm dal rivestimento membranare (envelope o pericapside) che il virione acquisisce dall'ospite quando abbandona la cellula. Le spicole sono fatte da proteine che riconoscono altre proteine della superficie della cellula ospite, legandovisi e innescando la serie di eventi che portano all'infezione e alla moltiplicazione del virus. Nel virione, all'interno dell'envelope si trova il nucleocapside, costituito dalla molecola dell'acido nucleico e dalle proteine strutturali.

L'acido nucleico dei Coronavirus lo conosciamo già: è un +ssRNA, RNA a singolo filamento positivo che, come tale, è direttamente trascritto dai ribosomi con il doppio binario che abbiamo visto per le ORF dei geni delle proteine di replicazione e per le ORF delle proteine strutturali e accessorie.

Le proteine del virione

Per le proteine del virione ci limitiamo ad alcune conoscenze basilari. Partendo dall'esterno troviamo:

- la glicoproteina S (da spike, spicola, punta). Ogni spicola è fatta da tre proteine a formare un trimero che aggetta per circa 20 nm dall'envelope. La glicoproteina S riconosce il suo recettore, l'enzima ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme) presente nelle cellule epiteliali del tratto respiratorio, e in particolare negli alveoli polmonari, e forma un legame specifico che innesci l'evento infettivo. Ci sono differenze di sequenza amminoacidica, di struttura e di comportamento tra la proteina S di SARS-CoV e quella di SARS-CoV-2 che potrebbero

spiegare l'infettività molto alta del secondo rispetto al primo;

- la proteina di membrana M. Questa proteina attraversa la membrana dell'envelope e stabilizza il complesso RNA-proteine dell'interno del virione. La proteina S e la proteina M sono ancorate all'envelope, la membrana di rivestimento che ricopre il capsido e che il virione porta con sé uscendo dalla cellula;

- la emagglutinina esterasi (HE), che favorisce il rilascio del virus all'interno della cellula ospite;

- la proteina dell'envelope E, che è una molecola piuttosto piccola, presente nel virione in un basso numero di copie. Funziona da canale ionico ed è un forte determinante dell'apoptosi della cellula infettata (suicidio programmato della cellula infetta) e della patogenicità;

- la proteina del nucleocapside N, che è una proteina fosforilata che si lega direttamente al filamento dell'RNA e che determina e stabilizza la forma elicoidale del complesso nucleo-proteico. Nel virione, infatti, il +ssRNA è avvolto in una stretta forma a spirale sulla cui faccia esterna sono legate le proteine N seguendo anch'esse la forma a spirale.

Che succede a una cellula infetta

Il virione è il risultato dell'auto-assemblaggio dell'acido ribonucleico virale e delle proteine strutturali e accessorie con la collaborazione di chaperonine e di proteine actino-simili. Le chaperonine sono proteine che aiutano le altre a raggiungere il corretto ripiegamento che le rende idonee alla loro funzione e le actine sono proteine che formano filamenti con funzioni contrattili e meccaniche.

Pertanto il ciclo vitale (o semi-vitale) dei Coronavirus si articola nelle seguenti fasi:

- 1) ingresso del virione nella cellula ospite. Le spicole glicoproteiche (proteina S) che aggettano dalla superficie dell'envelope riconoscono l'ACE2 presente sulla membrana delle cellule di diversi organi, tra cui gli alveoli polmonari. Si forma un legame specifico mediato da un evento proteolitico che attiva la proteina S;

- 2) fusione dell'envelope del virione e della membrana cellulare con rilascio del +ssRNA nel citoplasma;

3) traduzione da parte dei ribosomi cellulari delle ORFa1 e ORFb1 con sintesi delle poliproteine da cui si ottengono per proteolisi le diverse proteine del sistema di replicazione. Tra queste le RsRd che trascrivono gli RNA nelle copie complementari;

4) doppia trascrizione da parte delle RsRd dei sub-genomi e loro traduzione con la sintesi delle proteine strutturali e accessorie;

5) doppia trascrizione dell'intero genoma virale con produzione di alcune copie -ssRNA e numerose copie +ssRNA;

6) auto-assemblaggio dei virioni e loro maturazione nel trasporto verso l'esterno al punto di gemmazione per l'esodo dalla cellula.

A parte l'ingresso nella cellula e l'esodo dei virioni maturi, le restanti fasi del ciclo si svolgono nella fattoria virale che, nelle Coronaviridae, si auto-organizza all'interno dell'apparato del Golgi, in strutture di 200-300 nm di diametro dove le attività guidate dal genoma virale si svolgono in modo ordinato, al riparo dalle eventuali difese cellulari.

Abbiamo visto che i Coronavirus hanno tante e significative particolarità nelle strutture e nel funzionamento. Esiste la possibilità che qualcuna di queste particolarità possa essere il tallone di Achille del virus che in una sua struttura o proprietà specifica può essere riconosciuto dagli anticorpi indotti da un vaccino o colpito da un farmaco non dannoso per l'uomo.

La proprietà di sfruttare le differenze di struttura e funzione per colpire i patogeni senza danneggiare l'ammalato sta alla base degli antibiotici che sono, infatti, micidiali per i batteri sensibili e innocui o comunque tollerabili dall'uomo.

L'auspicio è che in un futuro prossimo si possa disporre di uno o più buoni vaccini (soluzione di prima scelta); ma al contempo la disponibilità di farmaci antivirali può contribuire sia al controllo dei Coronavirus attuali e potenzialmente futuri che di altri eventuali virus patogeni emergenti.

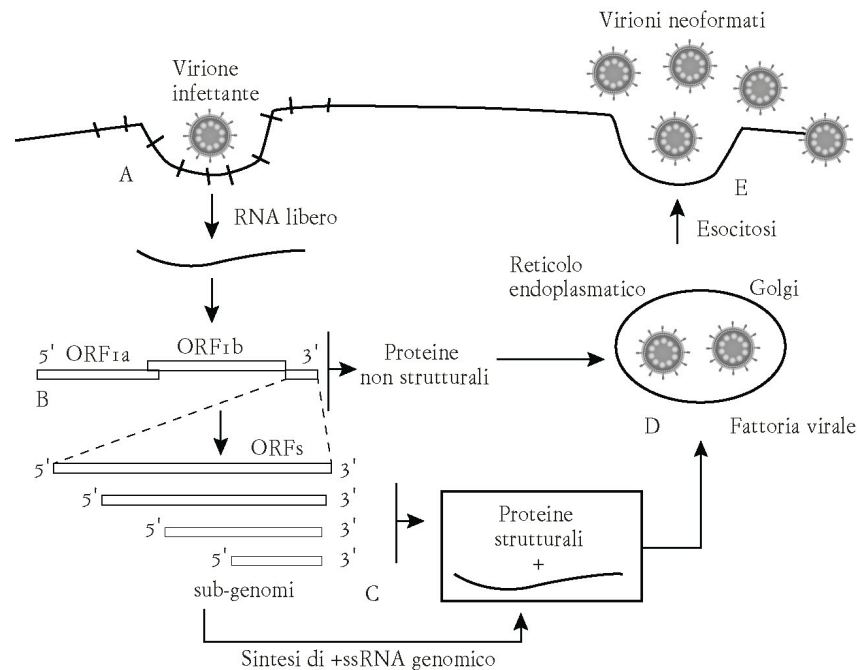


Figura 4.1

Ciclo vitale (o semi-vitale) di Betacoronavirus, come SARS-CoV-2, con evidenza delle particolarità proprie di questi virus. A: La particella virale si attacca alla cellula ospite attraverso recettori presenti sulla superficie ed entra per endocitosi (fusione dell'envelope con la membrana cellulare). Il +ssRNA virale si libera ed espone ai ribosomi della cellula infettata le sequenze che codificano per le proteine non strutturali (proteine policistroniche delle ORF1a e 1b). B: Queste proteine, coadiuvate anche da proteine della cellula, promuovono la trascrizione dei geni strutturali «annidati» l'uno nell'altro in geni sub-strutturali di dimensione variabile e tradotti con switching genetico. C: Il complesso di replicazione virale prosegue con una doppia trascrizione dell'intero filamento di ssRNA genomico, prima in poche copie negative (–ssRNA) e poi in numerose copie positive (+ssRNA) che saranno il genoma dei nuovi virioni. D: Le proteine strutturali, coadiuvate da alcune di quelle non strutturali (chaperonine e proteine actino-simili) assemblano la struttura elicoidale e l'intero nucleocapside dei nuovi virioni. E: I nucleocapsidi neoformati maturano, si rivestono dell'envelope e per esocitosi abbandonano la cellula ospite. Una buona parte di queste operazioni sono attuate nella fattoria virale che si organizza utilizzando legami alle membrane dell'apparato del Golgi.

La pandemia da SARS-CoV-2 sta assumendo connotati tragici. Ci siamo resi conto del fatto che questo virus è patogeno non solo per le singole persone ma anche per le comunità civili, gli stati, gli organismi internazionali e l'intera umanità, privando tutti di vitalità, di energia,

della possibilità di lavorare, produrre, socializzare, avanzare nelle conoscenze e nel progresso. È una malattia globale, figlia di un mondo globale che colpisce al di sopra dei confini geografici, geopolitici, sociali, religiosi, economici, culturali. La risposta per essere efficace deve essere a sua volta globale: One World One Health, la salute uguale per tutto il mondo, per tutti i suoi abitanti umani e non umani.

È ragionevole il timore che SARS-CoV-2 possa essere seguito da altri virus patogeni, in larga parte zoonosici, che già si sono affacciati più volte al nostro orizzonte. Dovremo ricordare, nel post-pandemia, che la diffusione di questo e di altri patogeni potenziali dipende molto da ciò che abbiamo fatto e stiamo facendo alla nostra casa comune, il pianeta Terra, che è piccolo e fragile, come piccoli e fragili siamo noi uomini e lo sono (forse in misura minore della nostra) i coinquilini animali, piante e microbi con i quali abbiamo tutto l'interesse a convivere in armonia.

Per saperne di più

Per l'accesso alle informazioni controllate e ulteriori approfondimenti e aggiornamenti su CoViD-19 e altre patologie virali, in questo periodo di rapida evoluzione delle conoscenze, mi sento di suggerire i siti di WHO (World Health Organization), NCBI (National Center for Biotechnology Information), OIE (World Organization for Animal Health e la sua pagina dedicata a One World One Health), ECDC (European Center for Disease Control), GISRS (Global Influenza Surveillance and Response System).

Ovviamente, per studenti e studiosi vale sempre la norma che le uniche conoscenze affidabili sono quelle considerate tali dalla comunità scientifica e cioè i lavori con referee. La scienza non è infallibile, anzi commette molti errori. Però la scienza, proprio per il suo metodo d'indagine, ha anche il modo di correggere gli errori, come seguita a fare da Galileo in poi.

5. CoViD-19: aspetti attuali di patogenesi, patologia e immunologia

di Mauro Bologna

Il virus che provoca la sindrome CoViD-19 (SARS-CoV-2) è nuovo nel panorama dei virus patogeni per l'uomo: ha raggiunto il primo soggetto infettato in una regione della Cina centrale (Hubei) nell'autunno del 2019, determinando i primi casi di infezione umana (passando dal pipistrello a un ospite intermedio, identificabile probabilmente nel pangolino, che viene venduto anche vivo nei mercati cinesi per la prelibatezza alimentare delle sue carni e per l'impiego delle scaglie superficiali in preparati di medicina tradizionale).

Si tratta dunque di una nuova zoonosi, ovvero di un'infezione propria degli animali che è riuscita a compiere un «salto di specie» (definito anche come spillover o species shift), arrivando a interessare l'uomo.

La nuova malattia è stata osservata per la prima volta in Cina nel novembre 2019, con forme di infezione respiratoria anche grave e mortale (polmonite interstiziale a rapida evoluzione). Dal primo focolaio, come purtroppo ben sappiamo, l'infezione ha raggiunto tutti i paesi del pianeta, favorito dalla rapidità dei collegamenti aerei internazionali, dalla sua alta contagiosità e dal ritardo con cui in tutti i paesi del mondo si è compresa la necessità di limitare i contatti interpersonali. In Cina stanno attualmente considerando di decretare per legge la chiusura del commercio di animali vivi nelle strutture tradizionali (wet markets, vedi oltre) e arginando le usanze locali a rischio. In passato anche i Coronavirus SARS (ora da indicare come SARS-1, con ospite intermedio lo zibetto) e il MERS (ospite intermedio il dromedario) avevano compiuto analogo salto di specie a partire dai pipistrelli e arrivando a infettare l'uomo, sia pure con minor successo

biologico e con minor diffusione rispetto all'attuale SARS-CoV-2.

«Wet Markets» e abitudini alimentari della Cina interna e del Sud-Est Asiatico

Esiste un detto comune in Cina, che in lingua inglese recita «Anything with four legs (except chairs), anything that flies (except airplanes) and anything that swims (except a submarine) can be eaten, in China» [«Qualsiasi cosa con quattro gambe (eccetto le sedie), qualsiasi cosa che voli (eccetto gli aeroplani) e qualsiasi cosa che nuoti (eccetto un sommergibile) si può mangiare, in Cina»]. Con questa attitudine generale, è ovvio che esistano un po' dappertutto in quel paese, e anche in altri paesi del Sud-Est asiatico con tradizioni analoghe, delle gravi carenze di sicurezza alimentare e di igiene degli alimenti. Lo si può verificare nei cosiddetti wet markets o mercati di animali vivi e spesso anche di pesce, in cui per mancanza di frigoriferi sul posto si vendono animali vivi con macellazione immediata e ampia promiscuità tra esseri viventi selvatici e di allevamento (anatre, polli, maiali, pipistrelli, pangolini, zibetti e tanto altro, nonché uomini che commerciano).

Tra gli animali cacciati, contrabbandati e mangiati nella tradizione cinese ci sono anche diverse specie di viverridi (mammiferi arboricoli) tra cui zibetti, genette e civette delle palme (civet cats), che insieme al pangolino (Manis o formichiere squamoso) rappresentano due degli animali-ponte che potrebbero aver portato i Coronavirus dai pipistrelli all'uomo. In questa catena di contagio promiscuo favorita dai wet markets, con animali vivi in gabbie impilate, in cui gli escrementi degli animali in alto cadono su quelli in basso, davvero tutto può verificarsi in una grande festa biologica di contagio interspecie.

Si comprende dunque ora, e le notizie dalla Cina lo confermerebbero, come mai si stia cercando finalmente di mettere fuori legge i wet markets, a partire da aprile 2020. Ma con quale successo? Per avere un'idea di cosa siano i wet markets cinesi, si può guardare la trasmissione Report (Rai3, 30 marzo 2020 di Sigfrido Ranucci, sul sito RaiPlay: www.raipaly.it), che contiene, oltre a molto altro, anche riprese davvero sconvolgenti, girate nel mercato di

Wuhan durante il 2019, prima dello scoppio dell'epidemia.

La malattia nuova

Quella da SARS-CoV-2 (con la malattia che ne è scaturita, la CoViD-19) è un'infezione totalmente nuova per la specie umana, nei confronti della quale non esistono ancora vaccini né farmaci antivirali specifici ed efficaci. La malattia ha un'ampia contagiosità e viene trasmessa soprattutto con le goccioline respiratorie, emesse con tosse e starnuti, che portano il virus su naso, bocca e occhi di soggetti infettabili. Il periodo di incubazione è compreso tra 5 e 14 giorni, secondo le stime più accreditate, con possibile sviluppo di sintomi, che possono incominciare qualche giorno dopo il contagio.

Come proteggersi? Riducendo i contatti interpersonali, lavandosi spesso le mani, non toccandosi bocca-naso-occhi con le mani potenzialmente contaminate e indossando mascherine in modo ampio e frequente: tutti dovrebbero portarle! Così facendo si può ottenere la diminuzione dei contagi e dei soggetti infettanti in circolazione. Lo stiamo vedendo chiaramente con la dinamica dei numeri della pandemia, in relazione con le date di entrata in vigore delle misure di isolamento individuale nei diversi paesi e le corrispondenti diminuzioni dei contagi nelle settimane seguenti. Le mascherine chirurgiche, che sono le più semplici ed economiche, servono soprattutto per evitare di contagiare gli altri con le proprie goccioline respiratorie, anche perché sono molti i soggetti asintomatici che non sono consapevoli di aver contratto l'infezione. La protezione individuale per chi assiste i malati deve avere invece ben altri livelli di sicurezza e complessità, con maschere, occhiali, schermi, tute ecc., nonché meticolosa organizzazione dell'opera di assistenza. Quest'ultima, l'organizzazione, ha costituito l'aspetto più tragicamente carente nella diffusione del contagio proprio nelle strutture sanitarie.

Il soggetto contagiato, sia con sintomi che senza sintomi, nel giro di 5-10 giorni dal contagio stesso inizia a produrre anticorpi (prima IgM e poi IgG) contro il nuovo virus: si può verificare la condizione del singolo con un test immunitario rapido (test a goccia di sangue, del genere consueto per i test di gravidanza, che richiedono invece urina):

presto avremo disponibili ampiamente questi test rapidi, dopo che i lotti iniziali di produzione avranno soddisfatto le grandi esigenze urgenti di diagnostica in tutti i sistemi sanitari, a livello internazionale. La disponibilità dei test è critica, ma la loro produzione non può soddisfare in pochi giorni la richiesta dei milioni di pezzi desiderabili in breve tempo. Inoltre, critica è anche la validazione internazionale dei test migliori da adottare (per sensibilità, riproducibilità, specificità e confronto dei risultati su scala mondiale). In Italia si sta finalmente adottando un test ufficialmente validato (fine aprile 2020) salvo complicazioni nelle ultime fasi decisionali.

Essere positivi al test rapido, ma poco specifico, eseguito prelevando una goccia di sangue dal polpastrello, significa che si è incontrato il virus e che il sistema immunitario ha reagito contro di esso. Se si sono manifestati sintomi o meno, è altra faccenda. Forme lievi spariscono in pochi giorni (restando a casa) mentre forme più gravi, con febbre alta, tosse stizzosa e difficoltà respiratorie, dietro parere medico, possono consigliare invece un ricovero.

Dai molti individui asintomatici con una buona risposta anticorpale, una volta verificata con test di biologia molecolare l'assenza nel loro organismo di virus infettante – che significa che essi hanno debellato l'infezione – si può ottenere la donazione di sangue da cui preparare sieri immuni iniettabili. Ciò a vantaggio di individui con malattia grave incapaci di dominare la loro infezione con efficacia e rapidità, a opera della risposta immunitaria individuale. La somministrazione di siero immune eterologo è detta sieroterapia ed è stata utilizzata in passato con successo per molte malattie infettive gravi in cui non esistevano ancora rimedi.

La sieroterapia, storicamente, ha fatto registrare notevoli successi contro la difterite e il tetano alla fine dell'Ottocento e poi ancora nelle intossicazioni da veleni di serpenti o di ragni, nonché di recente nei casi gravi di infezione da Ebola virus. Ciò è stato possibile non appena un sufficiente numero di donatori immuni si sono resi disponibili oppure è stato possibile produrre sieri negli animali (antitossine, nel cavallo soprattutto).

Ma con la sieroterapia da donatore umano si possono salvare soltanto pochi malati gravi; infatti la disponibilità dei sieri immuni da

donatori umani è sempre scarsa. Al momento attuale, con milioni di contagiati e centinaia di migliaia di malati gravi bisognosi di terapia intensiva servirebbero dunque soprattutto farmaci efficaci, perché ci sono molti malati gravi contemporaneamente. Invece nel medio-lungo periodo serviranno soprattutto i vaccini che, una volta accertate la sicurezza e l'efficacia immunizzante, possono proteggere anche milioni di soggetti ancora non contagiati, inducendo immunità attiva che verrebbe indotta dal vaccino prima del possibile contagio. Sono molte le iniziative di ricerca sui vaccini anti SARS-CoV-2: con ampie collaborazioni internazionali, coordinate soprattutto dalla CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness and Innovations) finanziata a livello internazionale (www.cepi.net). Al momento si registrano ben 115 iniziative di preparazione di un vaccino anti SARS-CoV-2, di cui 18 sono alla fase pre-clinica e 5 sono progredite alla fase 1, che è quella della sperimentazione clinica di sicurezza in volontari sani. In questo campo è sicuro che i progressi evolveranno rapidamente, fino al raggiungimento del risultato di un preparato sicuro ed efficace nel più breve tempo possibile.

Ebbene qui ci troviamo. Le misure di distanziamento sociale (da osservare meticolosamente e con la convinzione responsabile di cittadini informati e anche disciplinati) sono al momento le uniche efficaci, non avendo ancora noi sul pianeta Terra né farmaci efficaci né vaccini pronti e sicuri contro il SARS-CoV-2, la qual cosa richiederà diversi mesi di tempo, per una ricerca ampia e necessariamente internazionale.

La diagnosi possibile

Esistono due esami diagnostici fondamentali:

- tampone rinofaringeo per il test molecolare, che rivela la presenza dell'RNA virale (il test molecolare è praticabile anche sul sangue dei malati)
- test anticorpale o sierologico che rileva la presenza di anticorpi anti-virus.

La popolazione sottoposta ai due tipi di test risulterà suddivisa in

quattro categorie di persone:

(A) Soggetti +/+, ovvero positivi al tampone e positivi al test anticorpale: sono gli individui con infezione in atto, sicuramente contagianti, anche se senza sintomi, forse proprio per la loro reattività immunologica avvenuta.

(B) Soggetti +/-, ovvero positivi al tampone e negativi al test anticorpale: sono individui infettati dal virus (sintomatici o no) che ancora non sviluppano una valida risposta immunitaria; hanno l'infezione in atto e possono essere contagianti.

(C) Soggetti -/+, ovvero negativi al tampone e positivi al test anticorpale: sono individui che hanno superato l'infezione e hanno eliminato il virus; sono da considerarsi guariti, anche se potrebbero reinfezzarsi (non sappiamo ancora dopo quanto tempo, né con quale probabilità).

(D) Soggetti -/-, ovvero negativi a entrambi i test: sono individui non esposti all'infezione e potenzialmente contagiabili.

Il test molecolare detto anche genetico o del tampone, che rivela nel campione di muco nasale e faringeo prelevato a mezzo di tampone la presenza dell'RNA virale, è ben preciso e affidabile e si impernia su una metodica collaudata, chiamata RT-PCR. La reazione polimerasica a catena, che viene avviata da un enzima di trascrittasi inversa (reverse transcriptase) a partire da un RNA specifico, quello del virus ricercato, produce un DNA complementare, o cDNA, che è duplicabile all'infinito in modo rapido. Se l'RNA virale è presente, si generano in pochi minuti centinaia di copie del cDNA, rilevabile in tempo reale dagli strumenti odierni, che sono spettrofotometri computerizzati e progettati specificamente per tale procedura.

Il test anticorpale rapido per rivelare gli anticorpi anti-virus (ne esistono molte varianti) deve essere validato e scelto per poter essere uno standard internazionale: in pochi minuti, o al massimo in un'ora circa a seconda dei metodi, questo test ci può dire se un individuo ha nel sangue anticorpi difensivi contro il virus SARS-CoV-2, e di quale classe (IgM in caso di infezione recente – circa 10 giorni prima – e/o IgG in caso di infezione avuta diverse settimane o mesi prima).

Al momento non conosciamo come sono distribuite nella

popolazione generale le quattro categorie sopra indicate (A, B, C, D). Con l'esecuzione almeno ampia dei test, se non nell'intera popolazione, si potranno precisare le diverse numerosità delle categorie, riuscendo quindi a prevedere meglio l'evoluzione dell'epidemia e a provvedere alle migliori strategie di contenimento nonché alla ripresa delle attività produttive e dei servizi pubblici e sociali, soprattutto facendo rientrare in attività i soggetti guariti (ovvero quelli della categoria C, -/+).

Una programmazione capillare di test sierologici è senz'altro auspicabile e viene indicata in molte nazioni diverse come parametro obiettivo e ampio di accertamento sanitario, in vista della ripresa delle attività produttive. Purtroppo però la necessità di eseguire rapidamente un gran numero di test è ostacolata dalla scarsa reperibilità dei reagenti necessari, la cui fornitura sembra in molti casi il passaggio limitante dell'intero sistema, insieme al numero di laboratori disponibili e idonei per la loro esecuzione.

Inoltre, anche noi autori di questo volume esortiamo tutti, insieme alle autorità sanitarie, a collaborare osservando le misure individuali consigliate e a mantenersi informati su fonti affidabili e documentate. Le fonti affidabili, ricordate bene, sono soltanto quelle che hanno nomi degli autori, qualifiche e riferimenti scientifici di chi scrive e delle fonti consultate, con data di aggiornamento e senza alcun prodotto in vendita. Sui social network, invece, chiunque scrive qualsiasi cosa (soprattutto i soggetti meno qualificati), diffondendo anche falsità clamorose, senza alcun tipo di riferimento scientifico verificabile. I comitati consultivi dei governi e delle organizzazioni internazionali sono senz'altro quanto di meglio esista nel panorama scientifico attuale, con comunicati sempre corredati di riferimenti verificabili.

Patologia e clinica della CoViD-19

Scrivere in modo esauriente un capitolo classico di Patologia speciale su una malattia nuova, mentre si sta ancora sviluppando nella popolazione, è praticamente impossibile, perché i dati si rendono evidenti e disponibili «in corso d'opera» e in modo davvero accelerato, data l'ampiezza e l'importanza del tema su scala mondiale. Molti

ricercatori sono in azione e molti risultati importanti emergono di settimana in settimana, se non addirittura di giorno in giorno.

Dunque tutto quanto qui viene indicato rappresenta solo una fotografia fatta alla data attuale (19 aprile 2020) ed è passibile di sviluppi e cambiamenti futuri, anche di ampia portata. Il principale fattore carente al momento attuale (che sarà rivelatore di molti aspetti importanti e conclusivi sugli aspetti della CoViD-19) è il numero di autopsie eseguite sulle vittime della malattia, estremamente esiguo e comunque non ancora sufficiente per relazioni anatomo-patologiche ampie e conclusive.

Ciò nonostante tentiamo una trattazione sistematica classica, con paragrafi di eziologia, patogenesi, lesioni anatomo-patologiche, diagnosi, terapia e complicanze, più alcuni paragrafi aggiuntivi, necessari al momento per comprendere meglio una malattia con peculiarità particolari.

Eziologia e contagio interpersonale

Come ampiamente descritto nelle parti di questo libro dedicate alla virologia, il virus SARS-CoV-2 penetra nelle cellule infettabili (epitelio delle vie aeree superiori e inferiori) per mezzo dell'interazione molecolare tra le sue strutture «spike» emergenti dal capsido e i recettori ACE-2 della membrana cellulare dell'epitelio respiratorio. Le particelle virali si moltiplicano nelle cellule infettate, determinano la morte cellulare di alcune di esse, e attivano un processo infiammatorio acuto locale (da impercettibile e modesto fino a imponente con evoluzione verso la febbre e anche verso una polmonite diffusa), ma comunque con secrezione, irritazione bronchiale, tosse ed emissione di particelle di muco e saliva contaminate con virus infettante. Il singolo soggetto contagiato può reagire efficacemente contro l'infezione, sviluppando una risposta immune rapida ed energica, soprattutto se è giovane, senza progressione e senza aggravamento dei sintomi. Viceversa, se il soggetto è anziano, con una risposta difensiva meno valida e magari con altre patologie pregresse e concomitanti, di tipo polmonare (bronchite cronica o broncopatia cronico-ostruttiva ed enfisema) o cardiovascolare (ipertensione, cardiopatie concomitanti) o metaboliche (diabete, obesità), la

probabilità di evoluzione sfavorevole diviene proporzionalmente maggiore e la mortalità cresce di pari passo con il numero e la gravità delle patologie concomitanti.

Le goccioline di secrezione bronco-faringea emesse da un soggetto contagiato (anche senza sintomi) risultano notevolmente infettanti se arrivano in breve tempo su bocca-naso-occhi di un altro individuo non immunizzato. Abbiamo tutti l'abitudine automatica e difficilmente controllabile di toccarci bocca e naso con le mani, ripetutamente durante la giornata. Pertanto possono trasmettere l'infezione sia il contatto interpersonale diretto (ancor più se con tosse e starnuti riparati con la mano davanti alla bocca, e quindi tramite strette di mano) che quello indiretto per contaminazione di superfici, maniglie, sostegni nei mezzi pubblici e oggetti vari entro breve tempo dalla contaminazione degli oggetti stessi.

La vastità del problema ha indotto addirittura a misurare il tempo di permanenza del virus vitale sulle superfici inanimate: studi dettagliati ci dicono che il virus sopravvive su rame (di cui sono fatte le monetine come i centesimi e i pennies) per 2-4 ore; su carta e cartone per 5-24 ore; su acciaio per 6-48 ore e su plastica per 7-72 ore [\[4\]](#). Dunque bisognerà prestare attenzione alle superfici contaminate, che restano tali per diverso tempo dopo l'esposizione a goccioline di secrezioni contenenti virus infettante. La disinfezione o l'esposizione al sole per qualche ora dei materiali infetti (ruotandoli per omogeneità di irradiazione) può ridurre o azzerare la carica infettante potenziale. Ma sempre ricordando di usare guanti e di lavarsi le mani frequentemente.

La disinfezione delle superfici e degli ambienti assume dunque una notevole importanza, per cui alcool etilico al 70% (alcool commerciale al 90% opportunamente diluito), ipoclorito di sodio alla concentrazione dello 0.05% di cloro attivo (la varechina commerciale, o candeggina, contiene abitualmente il 3,5% di cloro attivo e va opportunamente diluita: leggere bene l'etichetta, non sono tutte uguali) o l'esposizione al sole (raggi UV per qualche ora) possono disinfettare molti oggetti che si sospettano contaminati.

Ma soprattutto è raccomandabile lavarsi spesso le mani (con cura, insaponando per almeno 20 secondi o più), l'uso di detergenti

disinfettanti come i gel lavamani nonché i guanti monouso. Meno efficaci per uccidere il virus sono invece i disinfettanti a base di cloruro di benzalconio e di clorexidina (usati in chirurgia). Mentre l'acqua ossigenata (perossido di idrogeno) a concentrazione di appena 0,5% uccide il virus in appena un minuto di esposizione [\[15\]](#). Quelle qui ricordate sono tutte misure importanti per ridurre il contagio.

Portatori sani e superdiffusori

Esistono molti individui contagiati che non sviluppano sintomi. Di possibili diffusori del contagio (portatori sani) abbiamo già numerose dimostrazioni, alcune addirittura clamorose. Un singolo diffusore ha potuto contagiare decine di persone senza rendersene conto e senza alcuna colpa o responsabilità. In particolare i giovani atletici (con pochissimi fattori di rischio) possono aver svolto tale ruolo e tra loro esistono alcuni potenziali diffusori e superdiffusori (che non hanno osservato le misure di distanziamento interpersonale di almeno due settimane dal loro originale contagio). Ripeto che si deve parlare di distanziamento interpersonale e non di distanziamento «sociale» (perché invece i contatti sociali, sicuri, a mezzo telecomunicazioni o con mascherine indossate da tutti, non vanno affatto interrotti, per il bene dell'individuo e della mente, nonché della socialità e della società tutta).

Prevenzione e profilassi anti-infettiva

L'utilità del distanziamento interpersonale è legata alla riduzione del contagio e sarà da osservare per tutto il tempo in cui persiste il pericolo del contagio stesso. La durata delle misure di distanziamento individuale la decideranno i comitati scientifici e le autorità civili, in tutto il mondo (auspichiamo tutti nella maniera più responsabile possibile).

Ma il contagio non è sempre uguale per tutti: per ammalare non bastano dieci o cento particelle virali infettanti. Ne servono forse migliaia o più (ancora non conosciamo questi numeri con precisione).

Dunque dobbiamo soprattutto ridurre per tutti la probabilità di contagio, con le molteplici misure indicate:

- riducendo la circolazione delle persone;

- riducendo la probabilità di infettarsi singolarmente (disinfezione, lavaggio mani, protezione individuale con mascherine);
- disinfettando oggetti e locali (alcool, varechina, luce solare), come si raccomandava persino durante la pandemia di Spagnola del 1918-1920;
- individuando i soggetti infettanti, anche se asintomatici (test biologici come i «tamponi») su campioni di popolazione più vasti possibile.
- seguendo i soggetti contagiati e i loro contatti sociali (tracciamento dei movimenti delle persone).

Si parla, a tal proposito, delle «4 D» della prevenzione, con i suoi risvolti territoriali e geografici per tracciare i contatti: Distanza, Dispositivi, Digitalizzazione e Diagnosi. Esattamente in linea con i punti sopra discussi.

Tutte cose, quelle qui ricordate, che abbiamo imparato gradualmente in questi ultimi mesi (da gennaio 2020 almeno) e che abbiamo osservato (in modo più o meno convinto e in modo più o meno responsabile). Ma se andiamo a vedere quanto si raccomandava a inizio Novecento per la Spagnola troviamo sorprendenti coincidenze.

Voglio qui riportare un documento medico di raccomandazioni di «profilassi sanitaria», in cui mi sono imbattuto recentemente, ma che risale nientemeno che al 1919 (autori anonimi, ma di professionalità medico-sanitaria, che indicavano come proteggersi dal contagio dell'influenza). Risulta tuttora di straordinaria attualità, nonostante gli avanzamenti della scienza avvenuti nei successivi cento anni e più.

Sette principi di profilassi anti-infettiva del 1919

- 1 - Evitare il contatto coi malati e coi convalescenti d'influenza;
- 2 - Condurre vita sobria e ordinata, sfuggire qualsiasi intemperanza, evitare i luoghi chiusi di pubblico ritrovo di ogni genere, i viaggi non necessari, le cause perfrigeranti;
- 3 - Evitare molestie e pericoli ai vicini; non sollevare polvere nei locali frequentati; non sputando sul pavimento, e, possibilmente, abituandosi a non sputare affatto; starnutendo e tossendo solo nel proprio fazzoletto; parlando senza proiettare goccioline di saliva intorno a sé;
- 4 - Intensificare la nettezza della propria persona con particolare riguardo alle mani e alla bocca;
- 5 - Intensificare la nettezza della propria casa, confidando specialmente nel largo e continuo

uso della scopa e dello strofinaccio umido; aerarla e soleggiarla;

6 - Non prendere medicinali senza prescrizione medica;

7 - Se si hanno malati in famiglia, curare che siano tenuti e assistiti nelle migliori condizioni d'isolamento possibile; e quando non si possa isolare il malato in una stanza appartata a sé, difendere almeno con pratici accorgimenti e con perseverante buona volontà le altre persone dalle mucosità infettanti del medesimo.

Inquinamento atmosferico e gravità dell'infezione. Fumo e mortalità

Alcuni articoli recenti hanno evidenziato come ci siano rapporti importanti tra l'inquinamento atmosferico e un'ampia serie di patologie, da quelle respiratorie fino a quelle cardiovascolari. Non possiamo qui dilungarci sul tema, ma certo anche il rischio di sviluppare complicanze gravi in caso di CoViD-19 dipendono dalle condizioni di partenza dei polmoni e del sistema cardiocircolatorio del soggetto interessato.

In aree inquinate da decenni come la Lombardia e la Pianura padana in genere (qualità dell'aria spesso scadente, con livelli oltre i limiti di legge per il particolato atmosferico e le emissioni di prodotti gassosi a base di zolfo e di azoto, tutti irritanti per le vie respiratorie) si verifica che tutti gli individui che respirano aria inquinata hanno una condizione di base di infiammazione cronica e vari problemi cardiovascolari connessi. Entrambe queste condizioni rappresentano fattori di rischio aggiuntivi per le complicanze e forse anche per il contagio, perché il particolato atmosferico (PM10; PM2,5) può fissare in superficie anche prodotti organici e rendere prolungata la sopravvivenza del virus nell'aria inquinata. Il periodo di massimo contagio in questa epidemia da Coronavirus, peraltro, è coinciso con giornate invernali caratterizzate da altissimi livelli di particolato registrati nelle zone e nei giorni del massimo contagio (<https://www.arpalombardia.it>).

Altre segnalazioni evidenziano come le conseguenze più gravi di CoViD-19 si verifichino nei forti fumatori (di qui anche la maggiore prevalenza e mortalità maschile riscontrata in molte differenti aree geografiche, dato che le donne di regola fumano molto meno degli uomini, anche in Cina). La bronchite cronica e la BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva) sono fattori di enorme rischio per polmoniti e relative complicanze: un'infiammazione acuta da virus

sovrapposta a una condizione infiammatoria cronica di base è come benzina sul fuoco, ci vuole poco per comprenderlo!

Inoltre, sta crescendo la consapevolezza del fatto che il consumo di carburanti fossili (con il connesso inquinamento e il conseguente riscaldamento climatico) comporta gravi danni per molti aspetti della salute globale: «The climate crisis is a human health emergency. Numerous climate-sensitive health risks are scientifically established», «La crisi climatica rappresenta un'emergenza sanitaria per l'uomo. Sono stati accertati numerosi rischi per la salute legati al clima» [8]. Taluni autori addirittura, con ragioni significative, imputano alla distruzione degli habitat persino l'insorgenza del Coronavirus pandemico [9].

Patogenesi della CoViD-19

La penetrazione del virus nell'organismo, come già detto, avviene a partire dalle particelle virali ricevute per contagio sulle mucose nasali, buccali, oculari, faringee e bronchiali. Le prime cellule infettate possono consentire al virus la replicazione ma, se si sviluppa un contrasto efficace da parte di una risposta immunitaria (innata prima, da cellule fagocitarie preesistenti, e acquisita poi, con la produzione di anticorpi specifici) è possibile che la proliferazione virale venga arrestata, assicurando al soggetto infettato di non sviluppare sintomi (individuo portatore sano), ma spesso non di essere subito incapace di trasmettere l'infezione.

Se l'infezione progredisce, si svilupperanno sintomi, da lievi (malessere generale, febbre modesta, tosse, starnuti e rinofaringite catarrale) fino a più sostenuti e gravi (febbre alta, difficoltà respiratorie, ridotta ossigenazione del sangue), con possibile necessità di ricovero.

Esiste anche la possibilità, in via di accertamento, che il virus possa infettare altre cellule specializzate dell'organismo. Alcuni dati lasciano pensare che le cellule dell'endotelio, che rivestono l'interno dei vasi sanguigni, possano essere infettate e possano produrre infiammazione estesa, con sviluppo di vasculiti e della grave complicanza della DIC (si veda oltre).

Sintomi e segni della CoViD-19

Facendo seguito ai sintomi lievi iniziali, tra cui figurano, oltre a tosse e starnuti, anche la perdita parziale o totale dell'olfatto e del gusto, l'aggravamento della situazione può produrre insufficienza respiratoria (quasi sempre con febbre alta) e necessità di ricovero in terapia intensiva per assistenza respiratoria (arricchimento dell'aria con ossigeno o ventilazione meccanica con respiratori a pressione positiva e con cicli programmabili). Il trattamento dei casi gravi risulta spesso di estrema difficoltà, perché la reazione infiammatoria può facilmente raggiungere livelli elevatissimi (tempesta infiammatoria) e sommarsi alla condizione di polmonite interstiziale che compromette l'ossigenazione del sangue. La presenza di fattori di comorbidità (soprattutto nei soggetti più anziani, con diabete, ipertensione, cardiopatie varie, epatopatie e nefropatie croniche, tumori) determina spesso lo sviluppo di complicanze e aumenta il tasso di mortalità. Dati italiani parziali indicano la presenza di zero patologie concomitanti nell'1% dei deceduti; di una patologia nel 23% dei deceduti; di due patologie nel 27% dei deceduti e di tre o più patologie nel 48% dei deceduti (Report dell'Istituto Superiore di Sanità del 20 marzo 2020).

Complicanze della CoViD-19 e terapia intensiva

Il Coronavirus colpisce anche altri organi e apparati, sicché le forme gravi richiedono ricovero in reparti specializzati di terapia intensiva. La polmonite è solo l'aspetto più evidente dei casi gravi. Possono insorgere non solo la «tempesta citochinica infiammatoria» (che può richiedere terapia immunosoppressiva cortisonica ad alte dosi), ma anche coagulazione intravascolare disseminata (DIC), coagulopatia associata a CoViD (CAC, con aumento del fibrinogeno ed evidenziabile con aumento nel sangue dei livelli dei prodotti di degradazione della fibrina come il dimero-D), infarto cardiaco da ipossia e da richieste circolatorie aumentate sul cuore e sui vasi che sono magari già colpiti da arteriosclerosi avanzata. La vasculite da infezione endoteliale potrebbe spiegare le implicazioni vascolari più significative.

Per capire il quadro complessivo di un paziente grave è utile effettuare una TAC «total body», sempre che le condizioni generali lo consentano (intervista ad Alberto Zangrillo, www.fanpage.it, aprile 2020). Inoltre c'è da considerare che la ventilazione forzata

(necessaria per ossigenare il sangue di un soggetto con funzione polmonare compromessa) può non essere ben tollerata da un soggetto anziano. E anche che l'immunosoppressione non è senza pericoli, per il possibile insorgere di infezioni batteriche e virali sovrapposte.

DIC e coagulopatie possono richiedere trasfusioni e somministrazione di emoderivati.

Anche altri organi possono giungere a dimostrare danni gravi, come il rene, a causa della tempesta citochinica (IL-2, IL-7, IL-6 soprattutto) e formazione di abbondanti immunocomplessi che precipitano nel rene e ne causano impedimento funzionale con insufficienza di filtrazione, e come il cervello, per cui si può arrivare al coma da ipoperfusione o da complicanze citochiniche). La mortalità tuttavia è imputabile soprattutto alla sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) che si può progressivamente instaurare in modo irreversibile. Ripetiamo anche qui che gli studi autoptici dei soggetti deceduti da CoViD-19 sono ancora molto scarsi, nonostante il gran numero di soggetti deceduti.

Obesità e CoViD-19

I giovani adulti obesi hanno una maggior probabilità di sviluppare sintomi gravi da CoViD-19 e di essere ricoverati in ospedale. Se poi sviluppano insufficienza respiratoria essi hanno anche maggior probabilità di morire. È quanto emerge da osservazioni effettuate a partire dai primi di aprile 2020 negli USA e riportate dal «New York Times» già il 17 aprile (Obesity Linked to Severe Coronavirus Disease, Especially for Younger Patients, R.C.Rabin, «NYT», 17 aprile 2020), riprendendo la notizia dal ben più quotato e scientificamente valido «New England Journal of Medicine» del 17 aprile stesso (Goyal et al., «NEJM», DOI: 10.1056/NEJMc2010419). Anche se si tratta di ricerche preliminari, riguardanti soltanto i primi 393 pazienti ricoverati consecutivamente in due degli ospedali di New York City, sembra chiaro che i giovani adulti obesi risultano nettamente a maggior rischio. La qual cosa spiega come mai ci siano tanti morti in luoghi come New York (dove la prevalenza dell'obesità è molto superiore ad altri centri urbani statunitensi e alle comunità rurali) e dove la

percentuale di soggetti poveri o a basso reddito, spesso di colore e in sovrappeso, è ai massimi livelli di tutti gli Stati Uniti.

Le spiegazioni avanzate (e solo in parte validate) sono il ben noto fenomeno delle difficoltà respiratorie negli obesi, in cui il grasso addominale ostacola i movimenti del torace e la dilatazione dei polmoni e quindi l'ossigenazione del sangue, e l'assetto infiammatorio del soggetto obeso, in virtù della presenza abbondante di tessuto adiposo con i suoi dialoghi citochinici con il resto dell'organismo (adipochine e citochine proinfiammatorie, come leptina e IL-6). Si tratta di segnali che rappresentano un grave campanello d'allarme per tutti gli obesi, soprattutto negli Stati Uniti, dove esistono ben 80 milioni di obesi (il 42% per cento della popolazione complessiva). In paesi come la Cina e l'Italia (anch'essi molto colpiti da CoViD-19) gli obesi sono molti di meno.

Opportuno a questo punto ricordare come si valuta l'obesità: calcolando l'Indice di Massa Corporea (IMC). Il numero puro dell'IMC, che è dunque un indice ovvero senza unità di misura, si calcola per ogni individuo dividendo il peso (espresso in Kg) per il quadrato dell'altezza (espressa in metri). Un individuo alto 1.70 che pesa 100 kg avrà un IMC di $(100/1,7 \text{ al quadrato}=100/2,89=34,6)$ Con IMC di 34,6 si è obesi. La scala di valutazione dell'IMC infatti prevede che al di sotto di 19 si è in sottopeso; tra 19 e 25 si è in normopeso; tra 25 e 29,9 si è in sovrappeso, che da 30 in su si è in categoria di obesità conclamata e infine che oltre 35 si è in categoria di obesità grave (con altissimo rischio di diabete, ictus, infarto cardiaco ecc., e quindi anche di mortalità in caso di CoViD-19).

Considerando l'individuo secondo un paradigma nuovo, perché formato da parti in continuo dialogo molecolare tra loro (mente, cervello e sistemi di regolazione fondamentali come l'endocrino e l'immunitario), secondo la PNEI, Psico-Neuro-Endocrino-Immunologia, risulta consigliabile per tutti i medici e i professionisti sanitari consultare i vari passi che riguardano il tema obesità nel manuale fondamentale della materia [\[6\]](#), molto ricco di dati e di notazioni terapeutiche. Argomenti che vengono trattati approfonditamente anche nel corso di Master Universitario di Secondo Livello offerto dal Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica e Scienze della Vita e

dell'Ambiente dell'Università dell'Aquila [7] e nelle attività della SIPNEI, Società Italiana di Psico-Neuro-Endocrino-Immunologia (www.sipnei.it).

Immunologia e difese infantili

La CoViD-19 colpisce anche i bambini, ma meno frequentemente e in forma più lieve rispetto agli anziani e agli adulti. Contagi e forme gravi crescono infatti con l'età. I bambini al di sotto dei dieci anni risultati positivi al virus sono pochissimi e tra loro non ci sono stati casi gravi né mortali: i sintomi si limitano a mal di gola, tosse e febbre lieve. Un articolo pubblicato su «JAMA» su 72000 casi cinesi rilevava che i bambini positivi sotto i 10 anni erano meno dell'1%, con zero decessi e pochissimi con necessità di ricorso alla terapia intensiva [10]. Anche durante le epidemie di SARS-1 e di MERS i casi tra i bambini erano stati pochissimi. Le ipotesi (da confermare e da approfondire con nuova ricerca ancora mancante) sono che i bambini abbiano una risposta immunitaria più efficace contro i virus e i batteri nuovi, forse per una risposta correttamente calibrata a base di interferone prodotto precocemente, più che con risposta infiammatoria intensa, con scarso interferone e abbondanti citochine pro-infiammatorie [11]. I bambini positivi al virus possono tuttavia, come portatori sani o quasi sani, contagiare altre persone a rischio, come ad esempio i genitori e i nonni nella famiglia (fatto provato anche con l'influenza stagionale).

Terapia della CoViD-19

Contro la CoViD-19 non esistono ancora farmaci specifici. È materia decisamente specialistica, soprattutto in emergenza, e comunque tutta in evoluzione. Il tema investe specificamente la ricerca di nuovi farmaci che possano interferire con i meccanismi di attacco del virus (inibitori della proteina «spike» attivamente investigati) oppure con nuove molecole capaci di bloccare enzimi essenziali per la replicazione del virus. Nel frattempo si usano farmaci non specifici ma con qualche efficacia. Ecco una breve rassegna delle terapie correnti: si ricorre ad antivirali usati per altre patologie come l'AIDS (Lopinavir; Ritonavir) o la MERS (Remdesivir) o con cloroquina (antimalarico con azione

antivirale ad alte dosi, alle quali tuttavia insorge una certa tossicità cardiaca) e con anti-infiammatori potenti (come gli anticitochinici anti IL-6 – tocilizumab – e anti IL-1 – anakinra) e con interferoni (utili in passato contro i virus Ebola e SARS-1). Ma questo approccio potrebbe cambiare presto per l'emergere di farmaci nuovi e migliori, con specificità contro il Coronavirus SARS-CoV-2 che sostiene la pandemia attuale. Al momento, rassegne affidabili e complete sono pubblicate dall'Organizzazione Mondiale di Sanità (Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection in CoViD-19, [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)) e da «JAMA» [13].

I vaccini in corso di studio

La vera soluzione della CoViD-19 sarà rappresentata dai vaccini che si stanno attivamente ricercando. Ma occorre prima sapere se l'immunità che sviluppano gli individui guariti dall'infezione è solida e duratura. I loro anticorpi potranno dirci quali strutture del virus sono più utili da bersagliare e quale porzione del virus (determinanti antigenici) saranno migliori per la produzione di un vaccino. Alcuni vaccini già in fase di sperimentazione (Moderna, Cambridge, Massachusetts) sono costituiti da RNA capace di stimolare il sistema immunitario a bloccare la proteina spike, ma questo solo bersaglio potrebbe non bastare. Per stabilire se un vaccino funziona occorrono una fase di sperimentazione nell'animale e quindi una in volontari umani: esse richiedono tempo e devono produrre risultati solidi di efficacia e di sicurezza dei preparati vaccinali [12]. Sono necessari almeno alcuni mesi per accertare tutto ciò, se non un anno o più.

A titolo di esempio, si può dire che il vaccino anti-Ebola approvato in novembre 2019 («Nature», vol. 575, 21 novembre 2019, p. 425: nota a cura di Ewen Callaway) dalla EMA, European Medicines Agency, ha impiegato diversi anni per completare il suo percorso di validazione e di approvazione.

Patente di immunità da CoViD-19

Da più parti si sostiene la necessità di accertare lo stato immunitario dei soggetti che abbiano superato l'infezione da Coronavirus per far riprendere l'attività lavorativa soprattutto a coloro che siano immuni, rilasciando una sorta di «permesso immunitario» o «patente di immunità». Validi ragionamenti si possono ricavare da recentissimi interventi di studiosi italiani, come quello di Claudio Cartoni su «Treccani.it» [\[14\]](#). Ma resta da stabilire se la presenza di anticorpi anti-virus (IgG e IgM) dimostra solo che il soggetto ha incontrato il virus e ha reagito contro di esso o se tali anticorpi sono effettivamente in grado di proteggerlo da successivi incontri con lo stesso virus (reinfezioni). Una persona infatti potrebbe avere tanti anticorpi e non essere protetta, come avviene in altre infezioni come quelle da HIV o da epatite C, in cui la risposta immunitaria c'è, ma risulta poco efficace e poco protettiva. Sono purtroppo ancora molte le cose da accertare in questa «nuova» malattia, anche a proposito della durata dell'immunità acquisita dai soggetti che hanno superato la malattia stessa.

Aspetti psicologici della CoViD-19

E ancora, last but not least, meritano un accenno i problemi psicologici sollevati dalla malattia (paura di ammalarsi, stress e ansia legate alla condizione di isolamento individuale, incertezza del futuro, perdita del reddito da lavoro ecc.). Per più della metà degli italiani la causa principale dello scontento è l'isolamento; per il 27% non poter fare attività all'aperto e per il 24% i pochi spazi a disposizione. Su tutto questo gli psicologi sono estremamente attenti e sottolineano i molti rischi attuali, che vanno dall'abuso dei farmaci ai problemi del sonno, dall'irritabilità alla depressione, dai problemi relazionali alle restrizioni della libertà. Una panoramica ampia della situazione si può trovare ad esempio in un'intervista rilasciata da David Lazzari (Presidente dell'Ordine degli Psicologi) al quotidiano «il Tempo» di Roma in data 19 aprile 2020, p. 12. Qui si giunge anche a discutere della scarsa disponibilità di servizi sociali con assistenza psicologica gratuita, che andrebbe inclusa nel Servizio Sanitario Nazionale e ai problemi legati alla ripresa post-pandemia, particolarmente importanti in questa fase. Lazzari sostiene a ragione che «non c'è un prima al

quale semplicemente ritornare; ci sono nuove forme di convivenza da costruire, la necessità di creare nuovi equilibri adattativi, perché pensare a cancellare tutto questo come una parentesi può apparire rassicurante, ma è irrealistico».

Conclusione

Ci aspettano dunque prove impegnative sia durante che dopo la pandemia. Ma riusciremo a risalire la china: «andrà tutto bene», anche se occorrerà un grande impegno a tanti livelli differenti, individuali, sociali, politici ed economici.

Abbiamo provato a fornire in questo aggiornamento una panoramica ampia e aggiornata, ma necessariamente parziale, perché la situazione è ancora in divenire. La ricerca non mancherà di scoprire presto farmaci efficaci contro il Coronavirus e vaccini protettivi. Ma ci vorrà del tempo, nonché finanziamenti e fiducia.

Fonti bibliografiche e sitografiche

Per approfondimenti consigliamo di consultare le seguenti fonti bibliografiche e i seguenti siti internet (accessibili alla data di consultazione di aprile 2020).

[1] M. Cecconi, G. Forni, A. Mantovani, Rapporto CoViD-19, Commissione Salute dell'Accademia Nazionale dei Lincei, Roma 25 marzo 2020,

<https://www.lincai.it/it/article/covid-19-executive-report>.

[2] S.R. Weiss, Forty years with coronaviruses, «Journal of Experimental Medicine», vol. 17, n. 5, 2020, <https://doi.org/10.1084/jem20200537>.

[3] Vaccini sperimentali, https://cepi.net/news_cepi/cepi-publishes-analysis-of-covid-19-vaccine-development-landscape/

[4] Tabella resistenza CoV su superfici, <https://www.medicalfacts.it/2020/03/16/coronavirus-quanto-resiste-sulle-varie-superfici/>

[5] Goyal et al., Clinical Characteristics of CoViD-19 in New York City, «NEJM», 17 aprile 2020, DOI: 10.1056/NEJMc2010419.

[6] F. Bottaccioli e A.G. Bottaccioli, Psico-Neuro-Endocrino-Immunologia e Scienza della Cura Integrata. Il Manuale, EDRA edizioni, 2017, soprattutto alle pp. 538-43.

[7] Master PNEI, www.univaq.it, link diretto al programma del Master, <https://www.univaq.it/section.php?id=1803&idmaster=199>.

[8] J.A. Patz, V.J. Stull, V.S. Limaje, A low-carbon future could improve Global Health and achieve Economical Benefits, «JAMA», vol. 323, 1247, 7 aprile 2020, p. 1247-48.

[9] J. Vidal, Destroyed Habitat Creates the Perfect Conditions for

Coronavirus to Emerge, «Scientific American», 18 marzo 2020, <https://www.scientificamerican.com/article/destroyed-habitat-creates-the-perfect-conditions-for-coronavirus-to-emerge/>

[10] M. Wei et al., Novel Coronavirus infection in Hospitalized infants under 1 year of age in China, «JAMA», vol. 323, 7 aprile 2020, pp. 1313-14.

[11] R. Channappanavar e S. Perlman, Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology, «Semin Immunopathol», 39, pp. 529-39, 2017.

[12] E. Callaway, Coronavirus vaccines: key questions, «Nature», vol. 579, p. 481, 26 marzo 2020.

[13] J.M. Sanders et al., Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (CoViD-19) A review, «JAMA», online 13 aprile 2020, DOI: 10.1001/jama2020.6019.

[14] C. Cartoni, Verso la fase 2: il fattore R_0 e l'immunità certificata,

http://www.treccani.it/magazine/atlante/societa/Verso_la_f

[15] G. Kampf et al., Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents, «Journal of Hospital Infection», 104,

6 febbraio 2020, pp. 246-51,

<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>.

www.illibraio.it



Il sito di chi ama leggere

Ti è piaciuto questo libro?
Vuoi scoprire nuovi autori?

Vieni a trovarci su ILLibraio.it, dove potrai:

- scoprire le novità editoriali e sfogliare le prime pagine in anteprima
- seguire i generi letterari che preferisci
- accedere a contenuti gratuiti: racconti, articoli, interviste e approfondimenti
- leggere la trama dei libri, conoscere i dietro le quinte dei casi editoriali, guardare i booktrailer
- iscriverti alla nostra newsletter settimanale
- unirti a migliaia di appassionati lettori sui nostri account [facebook](#) e [twitter](#)

«La vita di un libro non finisce con l'ultima pagina»

IL LIBRAIO